

## JP1299283

Publication Title:

NOVEL ALKANOPHENES

Abstract:

Abstract not available for JP1299283

Abstract of corresponding document: EP0335315

Substituted alkanophenones of the general formula in which R1 denotes optionally fluorinated lower alkyl, R2 represents hydrogen, optionally fluorinated lower alkyl or lower alkenyl, X denotes lower alkylene, oxy, thio or a direct bond, alk represents lower alkylene, n stands for 1 or 2, R3 denotes phenyl which is unsubstituted or substituted by optionally fluorinated lower alkyl, etherified or esterified hydroxyl, optionally lower alkylated amino and/or optionally esterified or amidated carboxyl or denotes lower alkyl which is optionally fluorinated or substituted by optionally esterified or amidated carboxyl, R4 represents optionally esterified or amidated carboxyl or 5-tetrazolyl and R5 stands for hydrogen or lower alkyl, have leukotriene-antagonist properties and can be used as antiallergic pharmaceutical active compounds. The process for their preparation is characterised in that an epoxide of the formula in which R1, R2, X, alk, n and R3 have the above meanings, is reacted with a thiol of the formula in which R4 and R5 have the above meanings, or a salt thereof and, if desired, a compound obtainable according to the process is converted into another compound of the formula I, a stereoisomer mixture obtainable according to the process is resolved into the components and/or a free compound obtainable according to the process is converted into a salt or a salt obtainable according to the process is converted into the free compound or into another salt. Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

-----

Courtesy of <http://v3.espacenet.com>

*This Patent PDF Generated by Patent Fetcher(TM), a service of Stroke of Color, Inc.*

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平1-299283

⑮ Int. Cl.<sup>4</sup>

C 07 D 311/24  
A 61 K 31/35

31/41

C 07 D 405/04

識別記号

ABE  
ACF  
ADD  
ABF  
ACB

庁内整理番号

7375-4C  
7375-4C

⑬ 公開 平成1年(1989)12月4日

6742-4C審査請求 未請求 請求項の数 19 (全48頁)

⑭ 発明の名称 新規アルカノフェノン類

⑯ 特 願 平1-74125

⑰ 出 願 平1(1989)3月28日

優先権主張 ⑱ 1988年3月29日 ⑲ スイス(CH) ⑳ 01186/88-7

㉑ 1988年10月14日 ㉒ スイス(CH) ㉓ 03857/88-5

⑳ 発 明 者 アンドレアス ボン スイス国, 4104 オペールウイル, シュターレンマツトシ  
スプレツヒャー ユトラーセ 22  
㉑ 発 明 者 アンドレアス ベツク ドイツ連邦共和国, 7800 フレイブルグ, ロイテパツホガ  
ーセ 40  
㉒ 出 願 人 チバーガイギー アク スイス国, 4002 バーゼル, クリベツクシュトラーセ  
チエンゲゼルシャフト 141  
㉓ 代 理 人 弁理士 青 木 朗 外4名

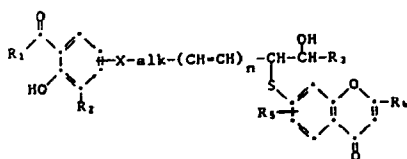
明 細 書

1. 発明の名称

新規アルカノフェノン類

2. 特許請求の範囲

1. 次式(I)



(上式中、R<sub>1</sub>は、未置換もしくはフッ化低級アルキル基であり、R<sub>2</sub>は、水素原子または未置換もしくはフッ化低級アルキル基もしくは低級アルケニル基であり、Xは、低級アルキレン基、酸素原子、イオウ原子または直接結合であり、alkは、低級アルキレンであり、nは、整数1または2であり、R<sub>3</sub>は、未置換または未置換もしくはフッ化低級アルキル基により、エーテル化もしくは

はエステル化ヒドロキシシル基により、未置換もしくは低級アルキル化アミノ基によりおよび/または遊離の、エステル化もしくはアミド化カルボキシル基により置換されたフェニル基あるいは未置換または遊離の、エステル化もしくはアミド化カルボキシル基により置換されているかまたはフッ化低級アルキル基であり、R<sub>1</sub>は、遊離の、エステル化もしくはアミド化カルボキシル基または5-テトラゾリル基であり、そしてR<sub>3</sub>は、水素原子または低級アルキル基を表す)で示される新規な置換アルカノフェノン類ならびにその塩。

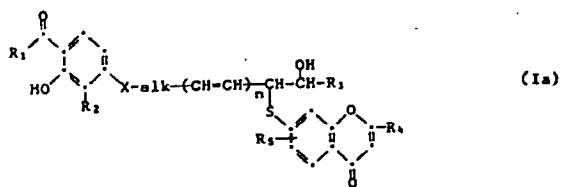
2. 前記R<sub>1</sub>が、低級アルキル基またはモノ、ジもしくはポリフルオロ低級アルキル基であり、R<sub>2</sub>が、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基またはモノ、ジもしくはポリフルオロ低級アルキル基であり、Xが、低級アルキレン基、酸素原子またはイオウ原子であり、alkが、低級アルキレン基であり、R<sub>3</sub>が、未置換または低級アルキル基、低級アルコキシシル基、ハロゲン原子、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、

アミノ基、N-モノもしくはN, N-ジ低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、N-モノもしくはN, N-ジ低級アルキルカルバモイル基および/またはトリフルオロメチル基により置換されたフェニル基であり、あるいは低級アルキル基、モノ、ジもしくはトリフルオロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基またはN-モノもしくはN, N-ジ低級アルキルカルバモイル低級アルキル基であり、R<sub>1</sub>が、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、5-テトラゾリル基、カルバモイル基、N-モノもしくはN, N-ジ低級アルキルカルバモイル基あるいは未置換またはフェニル部が低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子および/もしくはトリフルオロメチル基により置換されたN-(ベンゼンスルホニル)カルバモイル基であり、そしてR<sub>2</sub>が、水素原子または低級アルキル基である式(1)の請求項1記載の化合物ならびにその塩。

3. 前記R<sub>1</sub>が、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>のアルキル基またはω, ω-トリフルオロC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>のアルキル基であり、R<sub>2</sub>が、水素原子、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>のアルキル基、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>のアルケニル基またはω, ω-トリフルオロC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>のアルキル基であり、Xが、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>のアルキレン基、酸素原子またはイオウ原子であり、a, l, kが、直鎖C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>のアルキレン基であり、nが、整数1または2であり、R<sub>3</sub>が、未置換またはC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>のアルキル基、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>のアルコキシ基、原子番号35以下を有するハロゲン原子、トリフルオロメチル基、カルボキシ基および/もしくはC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルコキシカルボニル基により置換されたフェニル基あるいはC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>のアルキル基、ω, ω-トリフルオロC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>のアルキル基、カルボキシC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>のアルキル基またはC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>のアルコキシカルボニル-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>のアルキル基であり、R<sub>4</sub>が、カルボキシ基またはN-(ベンゼンスルホニル)カルバモイル基であり、そしてR<sub>5</sub>が、水素原子である式(1)の請求項

1記載の化合物ならびにその塩。

4. 次式(1a)



(上式中、R<sub>1</sub>は、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>のアルキル基であり、R<sub>2</sub>は、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>のアルキル基であり、Xは、酸素原子であり、a, l, kは、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>のアルキレン基であり、nは、整数1または2であり、R<sub>3</sub>は、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>のアルキル基、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>のアルコキシ基、原子番号35以下を有するハロゲン原子、トリフルオロメチル基もしくはC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>のアルコキシカルボニル基により置換されたフェニル基あるいはC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>のアルキル基、ω, ω-トリフルオロC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>のアルキル基またはC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>のアルコキシカルボニル-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>のアルキル基であり、R<sub>4</sub>が、カルボキシ基であり、そしてR<sub>5</sub>が、水素原子である式(1)の請求項4記載の化合物ならびにその塩。

~C<sub>4</sub>のアルキル基であり、R<sub>4</sub>は、カルボキシ基であり、そしてR<sub>5</sub>は、水素原子を表す)で示される請求項1記載の化合物ならびにその塩。

5. 前記R<sub>1</sub>が、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>のアルキル基であり、R<sub>2</sub>が、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>のアルキル基であり、Xが、酸素原子であり、a, l, kが、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>のアルキレン基であり、nが、整数2であり、R<sub>3</sub>が、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>のアルキル基、トリフルオロメチル基もしくはC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>のアルコキシカルボニル基により置換されたフェニル基あるいはC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>のアルキル基、ω, ω-トリフルオロC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>のアルキル基またはC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>のアルコキシカルボニル-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>のアルキル基であり、R<sub>4</sub>が、カルボキシ基であり、そしてR<sub>5</sub>が、水素原子である式(1)の請求項4記載の化合物ならびにその塩。

6. 前記Xが、酸素原子であり、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>が、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>のアルキル基であり、nが、整数2であり、R<sub>3</sub>が、m-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>のアルキルフェニル基またはm-トリフルオロメチルフェニル

基であり、R<sub>4</sub>が、カルボキシル基でありそしてR<sub>4</sub>が、水素原子であり、さらに基a<sub>1</sub>kに連結する二重結合が(Z)-、すなわちシス-配置であり、かつ存在し得る場合の追加の二重結合が(E)-、すなわちトランス-配置であり、そしてイオウ原子が結合する鎖中のC原子が(S)配置を有し、かつヒドロキシル基が結合する鎖中のC原子が(R)配置を有する請求項1~5のいずれかに記載の化合物ならびにその塩。

7. (1R, 2S)-1-ヒドロキシ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-8-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ)オクタ-3(E), 5(Z)-ジエン-2-イル-7-チオ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸またはそのナトリウム塩。

8. (1R, 2S)-1-ヒドロキシ-1-(3-メチルフェニル)-8-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ)-オクタ-3(E), 5(Z)-ジエン-2-イル-7-

ベンゾピラン-2-カルボン酸またはそのナトリウム塩。

12. (1R, 2S)-1-ヒドロキシ-1-(3-メチルフェニル)-10-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-3-プロピルフェノキシ)-デカ-3(E), 5(Z)-ジエン-2-イル-7-チオ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸またはそのナトリウム塩。

13. (1R, 2S)-1-ヒドロキシ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-9-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ)-ノナ-3(E), 5(Z)-ジエン-2-イル-7-チオ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸またはそのナトリウム塩。

14. (1R, 2S)-1-ヒドロキシ-(3-トリフルオロメチルフェニル)-11-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェニル)-ウンデカ-3(E), 5(Z)-ジエン-2-イル-7-チオ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピ-

-チオ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸またはそのナトリウム塩。

9. (1S, 2R)-1-ヒドロキシ-1-(3-メトキシカルボニルフェニル)-8-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ)-オクタ-3(E), 5(Z)-ジエン-2-イル-7-チオ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸またはそのナトリウム塩。

10. (4R, 5S)-1, 1, 1-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-11-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ)-ウンデカ-6(E), 8(Z)-ジエン-5-イル-7-チオ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸またはそのナトリウム塩。

11. (1R, 2S)-1-ヒドロキシ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-10-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ)-デカ-3(E), 5(Z)-ジエン-2-イル-7-チオ-4-オキソ-4H-1-

ラン-2-カルボン酸またはそのナトリウム塩。

15. (1R, 2S)-1-ヒドロキシ-1-(3-クロロフェニル)-10-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ)-デカ-3(E), 5(Z)-ジエン-2-イル-7-チオ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸またはそのナトリウム塩。

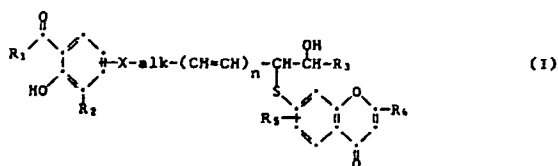
16. (1R, 2S)-1-ヒドロキシ-1-(3-メトキシフェニル)-10-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ)-デカ-3(E), 5(Z)-ジエン-2-イル-7-チオ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸またはそのナトリウム塩。

17. (4R, 5R)-1, 1, 1-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-13-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ)-トリデカ-6(E), 8(Z)-ジエン-5-イル-7-チオ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸またはそのナトリウム塩。

18. 請求項1~17のいずれかに記載の化合物

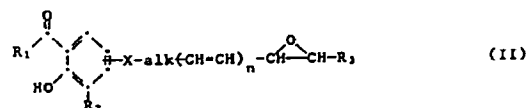
を薬理活性成分として含有する医薬製剤。

19. 次式 (I)



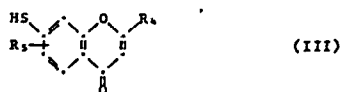
(上式中、 $R_1$  は、未置換もしくはフッ化低級アルキル基であり、 $R_2$  は、水素原子または未置換もしくはフッ化低級アルキル基もしくは低級アルケニル基であり、 $X$  は、低級アルキレン基、酸素原子、イオウ原子または直接結合であり、 $alk$  は、低級アルキレンであり、 $n$  は、整数1または2であり、 $R_3$  は、未置換または未置換もしくはフッ化低級アルキル基により、エーテル化もしくはエステル化ヒドロキシ基により、未置換もしくは低級アルキル化アミノ基によりおよび/または遊離の、エステル化もしくはアミド化カルボキシル基により置換されたフェニル基あるいは未置換または遊離の、エステル化もしくはアミド化カルボキシル基により置換されているかまたはフッ化低級アルキル基であり、 $R_4$  は、遊離の、エステル化もしくはアミド化カルボキシル基または5-テトラゾリル基であり、そして $R_5$  は、水素原子または低級アルキル基を表す)で示されるp-置換アルカノフェノンならびにその塩の製造方法であって、

次式 (II)



(上式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $X$ 、 $alk$ 、 $n$ および $R_3$ は、前記に定義したのと同じ意味を有する)で示されるエポキシドを、

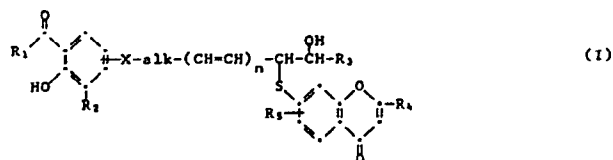
次式 (III)



(上式中、 $R_4$  および $R_5$  は前記に定義したのと同じ意味を有する)で示されるチオールまたはその塩と反応せしめ、必要に応じ前記工程で得られる化合物を式(I)の別の化合物に転化し、前記工程で得られる立体異性体混合物を各成分に分離し、そして/または前記工程で得られる遊離の化合物を塩に転化し、あるいは前記工程で得られる塩を遊離の化合物または相違する塩に転化することを含んでなる方法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、次式 (I)



(上式中、 $R_1$  は、未置換もしくはフッ化低級アルキル基であり、 $R_2$  は、水素原子または未置換もしくはフッ化低級アルキル基もしくは低級アルケニル基であり、 $X$  は、低級アルキレン基、酸素原子、イオウ原子または直接結合であり、 $alk$  は、低級アルキレンであり、 $n$  は、整数1または2であり、 $R_3$  は、未置換または未置換もしくはフッ化低級アルキル基により、エーテル化もしくはエステル化ヒドロキシ基により、未置換もしくは低級アルキル化アミノ基によりおよび/または遊離の、エステル化もしくはアミド化カルボキシル基により置換されたフェニル基あるいは未置換または遊離の、エステル化もしくはアミド化カルボキシル基により置換されているかまたはフッ化低級アルキル基であり、 $R_4$  は、遊離の、エステル化もしくはアミド化カルボキシル基または5-テトラゾリル基であり、そして $R_5$  は、水素原子または低級アルキル基を表す)で示されるp-置換アルカノフェノンならびにその塩の製造方法であって、

ルボキシシル基により置換されているかまたはフッ化低級アルキル基であり、 $R_1$ は、遊離の、エステル化もしくはアミド化カルボキシシル基または5-テトラゾリル基であり、そして $R_2$ は、水素原子または低級アルキル基を表す）で示される新規な置換アルカノフェノン類、およびその塩、その製造方法、活性成分としてそれらを含有する医薬製剤、それらを医薬における活性成分としての使用に関する。

ヒドロキシシル基のO原子が、S原子に対してトランス-配置を有する好ましい化合物について、上記式(1)で示される空間配置は、以下のように解されるものである。すなわち、第一の線をなす記号は、前記構造式を描く平面の上に出ており、従って、第三の線をなす記号は、その平面の下に出ていて（また逆も同様）、そして前記式は、イオウ原子に結合する炭素原子(C-S-)およびヒドロキシシル基を有する炭素原子(C-OH)におけるカーン-インゴルド-プレログ(Karn-Ingold-Prelog)則によれば、(RS)-(SR)、

と示されるごとく対向する配置と一致を示す。 $n$ が、整数2である場合には、前記エナントオマー類は、S(C-S-), R(C-OH)-配置を有し、そして $n$ が、整数1の場合には、前記エナントオマー類は、R(C-S-), S(C-OH)-配置を有するものが特に好ましい。式  
 $-(CH=CH)_n-$ で示されるビニレン基またはブター1,3-ジエニレン基では、基a1kに結合する炭素原子に始まる二重結合またはブタジエニレン基の二重結合は、必須ではないがシス-配置（一般に(Z)で表わされる）が好ましく、さらに必須ではないがもう一つの二重結合はトランス-配置（一般に(E)で表わされる）が好ましい。

未置換またはフッ化低級アルキル基は、低級アルキル基またはモノ、ジもしくはポリフルオロ低級アルキル基である。

エーテル化またはエステル化ヒドロキシシル基は、例えば、それぞれ低級アルコキシ基またはハロゲン原子である。

未置換または低級アルキル化アミノ基は、例えば、アミノ基、低級アルキルアミノ基または特に、ジ低級アルキルアミノ基である。

遊離の、エステル化もしくはアミド化カルボキシシル基は、カルボキシシル基、低級アルコキシカルボニル基のようなエステル化カルボキシシル基、あるいはカルバモイル基またはN-モノもしくはN,N-ジ低級アルキルカルバモイル基または、 $R_3$ としては、フェニル部が未置換または低級アルキル基、低級アルコキシシル基および/もしくはハロゲン原子で置換されたN-(ベンゼンスルホニル)カルバモイル基のようなアミド化カルボキシシル基である。 $R_3$ の置換基としての遊離の、エステル化またはアミド化カルボキシシル基のうち、特にカルボキシシル基が好ましく、そして $R_3$ のエステル化カルボキシシル基としては、具体的には低級アルコキシカルボニル基が特に好ましい。

本明細書の前述および後述の「低級」の基および化合物は、例えば、これらの基および化合物が、別に指摘がない限り、7個以下、好ましくは4個

以下の炭素原子(C原子)を含有する。

低級アルキル基は、例えば $C_1 \sim C_4$ のアルキル基、特に、直鎖の $C_1 \sim C_4$ のアルキル基、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基もしくはsec.-ブチル基が挙げられるが、分枝鎖の $C_1 \sim C_4$ のアルキル基、例えば、イソブチル基もしくはtert.-ブチル基、またはペンチル、ヘキシルもしくはヘプチル基であってもよい。低級アルキル基 $R_1$ ,  $R_2$ およびフェニルまたはN-(ベンゼンスルホニル)カルバモイル基の置換基としての低級アルキル基は、好ましくは $C_1 \sim C_4$ のアルキル基、例えば、メチル基であり；低級アルキル基 $R_3$ は、好ましくは $C_1 \sim C_4$ のアルキル基、例えばプロピル基であり、そして低級アルキル基 $R_4$ は、好ましくは $C_1 \sim C_4$ のアルキル基、例えばプロピル基、ブチル基またはペンチル基である。

モノ、ジもしくはポリフルオロ低級アルキル基は、例えば、フッ素原子5個以下を有し、そして、例えば、モノ、ジもしくはトリフルオロ- $C_1 \sim$

C<sub>1</sub> のアルキル基、特にω-フルオロもしくはω, ω, ω-トリフルオロ-C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub> のアルキル基、例えば、トリフルオロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基または3, 3, 3-トリフルオロプロピル基である。フッ化低級アルキル基R<sub>1</sub> およびフェニルR<sub>2</sub> の置換基としてのフッ化低級アルキル基は、特に、トリフルオロメチル基であり、フッ化低級アルキル基R<sub>1</sub> は、好ましくは、ω, ω, ω-トリフルオロ-C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub> のアルキル基、例えば3, 3, 3-トリフルオロプロピル基である。

低級アルケニル基R<sub>3</sub> は、例えば、ビニル基、プロポー-1-エニル基またはプロポー-2-エニル基（アリル基）のようなC<sub>2</sub> ~ C<sub>8</sub> のアルケニル基である。

低級アルキレン基は、例えば、直鎖のC<sub>2</sub> ~ C<sub>8</sub> のアルキレン基であり、特にXにおいては、C<sub>2</sub> ~ C<sub>8</sub> のアルキレン基、例えばメチレン基もしくはエチレン基であり、特にa 1 kにおいては、C<sub>2</sub> ~ C<sub>8</sub> のアルキレン基、例えばエチレン基、1,

3-プロピレン基、1, 4-ブチレン基、またさらに1, 5-ペンチレン基もしくは1, 6-ヘキシレン基である。

低級アルコキシシル基は、例えば、メトキシシル基のようなC<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub> のアルコキシシル基である。

低級アルコキシカルボニル基は、例えば、メトキシ-、エトキシ-、プロポキシ-もしくはブトキシカルボニル基のようなC<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub> のアルコキシカルボニル基である。

低級アルキルアミノ基は、例えば、メチル-、エチル-、プロピル-もしくはイソプロピルアミノ基のようなC<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub> のアルキルアミノ基である。

ジ低級アルキルアミノ基は、例えば、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基またはN-エチル-N-メチルアミノ基のようなジC<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub> のアルキルアミノ基である。

N-モノもしくはN, N-ジ低級アルキルカルバモイル基は、例えば、N-メチル-、N-エチルもしくはN, N-ジメチルカルバモイルのよう

なN-C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub> のアルキルもしくはN, N-ジ-C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub> のアルキルカルバモイル基である。

ハロゲン原子は、例えば、原子番号35以下を有するハロゲン、例えばフッ素原子、塩素原子または臭素原子である。

式(1)の化合物の殆んどは、それらの個々の性質に応じて塩の形で存在し得る。十分な酸性を有するこれらの化合物、例えば特に、カルボキシ基、テトラゾリル基またはスルファモイル基を有するものは、特に、無機塩基のような塩基との塩、好ましくは生理学的に許容され得るアルカリ金属塩、特にナトリウム塩およびカリウム塩である。しかしながら、アンモニアまたはモノ、ジもしくはトリ低級アルキルアミン、例えば、ジエチルアミン、またはモノ、ジもしくはトリ（ヒドロキシアルキル）アミン、例えばトリス（ヒドロキシメチル）メチルアミンまたはD-グルコサミンのような生理学的に許容され得る有機アミンとのアンモニウム塩も、また包含される。

式(1)の化合物およびその塩は、優れた薬理

学的特性、特に、著しいロイコトリエン拮抗作用を示す。

例えば、生体外では、約0.001~1.0 μmol/lの濃度範囲で、それらは、ロイコトリエン-D<sub>4</sub> (LTD<sub>4</sub>)で誘導される平滑筋の収縮を阻害する。このいわゆるLT D<sub>4</sub>-拮抗作用は、例えば、以下のように実験的に検出された。

体重300~400 gのモルモットの回腸から採取した分節を、1 gの負荷で95%の酸素および5%の二酸化炭素混合ガスを通気しながら、ティロード(Tyrod)の溶液のオルガンバス(organ bath)中、38℃でインキュベーションし、合成ロイコトリエンD<sub>4</sub>（カリウム塩形）により収縮を誘導しそして均等緊張を記録する。試験化合物による阻害度は、2分の予備インキュベーション後、検出しそしてIC<sub>50</sub>（すなわち、実験収縮を約50%減少させる濃度）として評価した。このモデルでは、以下のIC<sub>50</sub>値(μM)が見い出された。

(1R, 2S)-1-ヒドロキシ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-8-(4-アセ

チル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ)-  
-オクタ-3(E),5(Z)-ジエン-2-イル  
-7-チオ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラ  
ン-2-カルボン酸(ナトリウム塩):0.013;

(1R,2S)-1-ヒドロキシ-1-(3-  
メチルフェニル)-8-(4-アセチル-3-ヒ  
ドロキシ-2-プロピルフェノキシ)-オクタ  
-3(E),5(Z)-ジエン-2-イル-7-チオ  
-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラ-2-カ  
ルボン酸(ナトリウム塩):0.0073;

(1S,2R)-1-ヒドロキシ-1-(3-  
メトキシカルボニルフェニル)-8-(4-アセ  
チル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ)-  
-オクタ-3(E),5(Z)-ジエン-2-イル  
-7-チオ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラ  
ン-2-カルボン酸(ナトリウム塩):0.0072;  
(4R,5S)-1,1,1-トリフルオロ-4  
-ヒドロキシ-11-(4-アセチル-3-ヒド  
ロキシ-2-プロピルフェノキシ)-ウンデカ-  
6(E),8(Z)-ジエン-5-イル-7-チオ

-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラ-2-カ  
ルボン酸(ナトリウム塩):0.014;

(1R,2S)-1-ヒドロキシ-1-(3-  
トリフルオロメチルフェニル)-10-(4-ア  
セチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキ  
シ)-デカ-3(E),5(Z)-ジエン-2-イ  
ル-7-チオ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピ  
ラ-2-カルボン酸(ナトリウム塩):0.0027;

(1R,2S)-1-ヒドロキシ-1-(3-  
メチルフェニル)-10-(4-アセチル-3-  
ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ)-デカ-  
-3(E),5(Z)-ジエン-2-イル-7-チオ  
-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラ-2-カ  
ルボン酸(ナトリウム塩):0.00096;

(1R,2S)-1-ヒドロキシ-1-(3-  
トリフルオロメチルフェニル)-9-(4-アセ  
チル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ)-  
-ノナ-3(E),5(Z)-ジエン-2-イル-  
7-チオ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラ  
ン-2-カルボン酸(ナトリウム塩):0.0064;

(1R,2S)-1-ヒドロキシ-1-(3-  
トリフルオロメチルフェニル)-11-(4-ア  
セチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキ  
シ)-ウンデカ-3(E),5(Z)-ジエン-2-  
イル-7-チオ-4-オキソ-4H-1-ベン  
ゾピラ-2-カルボン酸(ナトリウム塩):  
0.016;

(1R,2S)-1-ヒドロキシ-1-(3-  
メトキシフェニル)-10-(4-アセチル-3-  
ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ)-デカ  
-3(E),5(Z)-ジエン-2-イル-7-チ  
オ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラ-2-  
カルボン酸(ナトリウム塩):0.024および

(4R,5R)-1,1,1-トリフルオロ-4  
-ヒドロキシ-13-(4-アセチル-3-ヒド  
ロキシ-2-プロピルフェノキシ)-トリデカ-  
6(E),8(Z)-ジエン-5-イル-7-チオ  
-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラ-2-カ  
ルボン酸(ナトリウム塩):0.014;

式(1)の化合物は、また、生体内においても

優れた活性を有する。さらに、これらは特異性お  
よび療法上とも非常に優れた相当長い持続期間を  
有する。例えば、生体内でのモルモットに対する  
気管支収縮標準試験で、0.0001~1重量%の試験  
化合物の含有液をエアゾール投与することにより、  
著しいLTD、拮抗作用を示した(試験法の記載  
は、後述の実施例で見ることができる)。

驚くべきことに、式(1)の多くの化合物は、  
また、他の生理学的に重要な酵素系に対して著し  
い阻害作用を示す。例えば、ヒト白血球に由来す  
るホスホリパーゼA<sub>2</sub>の阻害は、約0.5~50  
 $\mu\text{mol}/\ell$ の試験濃度範囲で観察された(この測  
定のための試験方法は、後述の実施例により詳細  
に記載される)。同様に、ヒト粒球に由来するホ  
スホリパーゼCの阻害は、約1~100 $\mu\text{mol}/\ell$   
の試験濃度範囲で観察された。

これらの多様な薬理学的性質のため、本発明の  
式(1)で示される化合物は、ロイコトリエンの  
作用が病的症状をもたらす全ての場合の療法に使  
用することができ、そしてこれらの症状を軽減ま



たは除去することができる。従って、例えば、アレルギー症状および疾患、例えば、具体的には喘息だけでなく、枯草熱および閉鎖肺動脈症の処置にも、これらを使用することができる。これらの抗炎症活性のために、それらはまた、炎症抑制剤、特に、軽度の皮膚刺激、接触皮膚炎、発疹およびやけどのようないずれかの炎症性皮膚病の処置のための外部（局所）皮膚炎症抑制剤として、また、粘膜、例えば眼、鼻、唇、口および性器または肛門領域の粘膜炎症の処置に対する粘液膜炎抑制剤としても適する。それらはまた、日焼止め剤としても使用することができる。多様な血液因子に対する高い抑制作用は、また、血栓症や血液凝固が指摘される場合に、式（I）の化合物の療法的使用の可能性を示唆する。

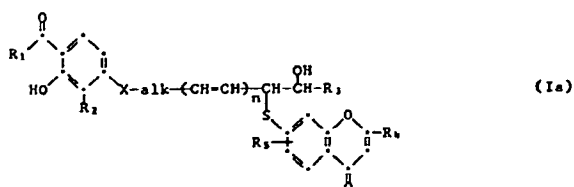
本発明は、特に、式（I）における $R_1$ が、低級アルキル基またはモノ、ジもしくはポリフルオロ低級アルキル基であり、 $R_2$ が、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基またはモノ、ジもしくはポリフルオロ低級アルキル基であり、X

が、低級アルキレン基、酸素原子またはイオウ原子であり、a l kが、低級アルキレン基であり、 $R_3$ が、未置換あるいは低級アルキル基、低級アルコキシル基、ハロゲン原子、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、アミノ基、N-モノもしくはN, N-ジ低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、N-モノもしくはN, N-ジ低級アルキルカルバモイル基および／またはトリフルオロメチル基により置換されたフェニル基、あるいは低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基またはN-モノもしくはN, N-ジ低級アルキルカルバモイル低級アルキル基であり、 $R_4$ が、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、5-テトラゾリル基、カルバモイル基またはN-モノもしくはN, N-ジ低級アルキルカルバモイル基あるいはフェニル部が未置換または低級アルキル基、低級アルコキシル基、ハロゲン原子および／もしくはトリフルオロメチル基により置換されたN-(ベンゼンスルホニル)カルバモイル基であ

り、そして $R_5$ が、水素原子または低級アルキル基で表わされる式（I）の化合物ならびにその薬理学的に許容され得る塩に関する。

本発明は、具体的に例えば、式（I）における $R_1$ が、低級アルキル基であり、 $R_2$ が、未置換もしくはフッ化低級アルキル基または低級アルケニル基であり、そしてX,  $R_3$ ,  $R_4$ および $R_5$ が、前記に定義したような意味を有する式（I）の化合物ならびに、その塩特に、薬理学的に許容され得る塩に関する。

本発明は、好ましくは、前記基Xが、基 $R_1$ 、 $-C(=O)$ に対してパラ位に結合しており、すなわち、次式（Ia）



〔上式中、 $R_1$ ,  $R_2$ , X, a l k, n,  $R_3$ ,  $R_4$ および $R_5$ は、前記に定義したような意味を有するが、好ましくは、 $R_1$ は、低級アルキル基であり、 $R_2$ は、未置換もしくはフッ化低級アルキル基もしくは低級アルケニル基であり、そして／あるいは $R_3$ のフェニル基は、前述のように置換されている〕で示される化合物ならびにその塩、特に、薬理学的に許容され得る塩に関する。

より具体的には、本発明は、式（I）および（Ia）における $R_1$ が、メチル基のような $C_1 \sim C_4$ のアルキル基またはトリフルオロメチル基のような $\omega, \omega, \omega$ -トリフルオロ $-C_1 \sim C_4$ のアルキル基であり、 $R_2$ が、プロピル基のような $C_1 \sim C_4$ のアルキル基、アリル基のような $C_3 \sim C_4$ のアルケニル基、3, 3, 3-トリフルオロプロピル基のような $\omega, \omega, \omega$ -トリフルオロ $-C_1 \sim C_4$ のアルキル基または第二の水素原子であり、Xが、メチレン基のような $C_1 \sim C_2$ のアルキレン基、酸素原子またはイオウ原子であり、a l kが、エチレン基、1, 3-プロピレン基ま

たは1,4-ブチレン基のような直鎖 $C_1 \sim C_n$ 、のアルキレン基であり、 $n$ が、整数1または2であり、 $R_1$ が、未置換あるいはメチル基のような $C_1 \sim C_n$ 、のアルキル基、メトキシ基のような $C_1 \sim C_n$ 、のアルコキシ基、塩素もしくは酸素原子のような原子番号35以下を有するハロゲン原子、トリフルオロメチル基、カルボキシ基および/またはメトキシカルボニル基のような $C_1 \sim C_n$ 、のアルコキシカルボニル基により置換されたフェニル基、あるいはプロピル基もしくはブチル基のような $C_1 \sim C_n$ 、のアルキル基、3,3,3-トリフルオロプロピル基もしくは4,4,4-トリフルオロブチル基のような $\omega, \omega, \omega$ -トリフルオロ $C_1 \sim C_n$ 、のアルキル基、3-カルボキシプロピルもしくは4-カルボキシブチル基のようなカルボキシ $C_1 \sim C_n$ 、のアルキル基または3-メトキシカルボニルプロピル基もしくは4-メトキシカルボニルブチル基のような $C_1 \sim C_n$ 、のアルコキシカルボニル $C_1 \sim C_n$ 、のアルキル基であり、 $R_2$ が、カルボキシ基またはN

-(ベンゼンスルホニル)カルバモイル基であり、そして $R_3$ が、水素原子であり、ならびに、 $n$ が、整数1のとき、イオウ原子に結合する鎖中の炭素原子は、好ましくは(R)-配置を有し、かつヒドロキシ基に結合する鎖中の炭素原子は、好ましくは(S)-配置を有しており、あるいは $n$ が、整数2のとき、イオウ原子に結合する鎖中の炭素原子は、好ましくは(S)-配置を有し、かつヒドロキシ基に結合する鎖中の炭素原子は、好ましくは(R)-配置を有しており、そして基 $a-k$ に連結する二重結合は、好ましくはシス-配置を有しており、そして存在する場合には、追加の二重結合は、好ましくはトランス-配置を有する、式(1)で示される化合物、また、好ましくは、前記 $R_1$ が $C_1 \sim C_n$ 、のアルキル基であり、そして $R_2, X, R_3, R_4$ および $R_5$ が前記に定義したような意味を有する式(1)の化合物ならびにその塩、特に、薬理学的に許容され得る塩に関する。

特に、本発明は、例えば式(1)および(1a)

における $R_1$ がメチル基のような $C_1 \sim C_n$ 、のアルキル基であり、 $R_2$ が、プロピル基のような $C_1 \sim C_n$ 、のアルキル基、アリル基のような $C_1 \sim C_n$ 、のアルケニル基または3,3,3-トリフルオロプロピル基のような $\omega, \omega, \omega$ -トリフルオロ $C_1 \sim C_n$ 、のアルキル基であり、 $X$ が、メチレン基のような $C_1 \sim C_n$ 、のアルキレン基、酸素原子またはイオウ原子であり、 $a-k$ が、エチレン、1,4-ブチレンまたは1,6-ヘキシレンのような直鎖 $C_1 \sim C_n$ 、のアルキレン基であり、 $n$ が、整数1または2であり、 $R_3$ が、式 $-A-R_3'$ 〔該式中、 $-A-$ は、 $C_1 \sim C_n$ 、のアルキレン基、フェニレン基または直接結合を表しており、 $R_3'$ は、メチル基のような $C_1 \sim C_n$ 、のアルキル基、トリフルオロメチル基、カルボキシ基またはメトキシカルボニル基のような $C_1 \sim C_n$ 、のアルコキシカルボニル基を表す〕で示される基であり、 $R_4$ が、カルボキシ基またはN-(ベンゼンスルホニル)カルバモイル基であり、そして $R_5$ が水素原子であり、ならびに $n$ が整数1のとき、イ

オウ原子に結合する鎖中の炭素原子は、好ましくは(R)-配置を有し、かつヒドロキシ基に結合する鎖中の炭素原子は、好ましくは(S)-配置を有しており、そして $n$ が整数2のとき、イオウ原子に結合する鎖中の炭素原子は、好ましくは(S)-配置を有し、かつヒドロキシ基に結合する鎖中の炭素原子が、好ましくは(R)-配置を有しており、そして基 $a-k$ に連結する二重結合は、好ましくはシス-配置を有し、そして存在する場合には、追加の二重結合が、好ましくはトランス-配置を有する、式(1)および(1a)で示される化合物ならびにその塩、特に、薬理学的に許容され得る塩に関する。

就中、本発明は、式(1a)における $R_1$ が、メチル基のような $C_1 \sim C_n$ 、のアルキル基であり、 $R_2$ が、プロピル基のような $C_1 \sim C_n$ 、のアルキル基であり、 $X$ が、酸素原子であり、 $a-k$ が、エチレン基、1,3-プロピレン基もしくは1,4-ブチレン基のような $C_1 \sim C_n$ 、のアルキレン基であり、 $n$ が、整数1または好ましくは2であ

り、 $R_1$ が、メチル基のような $C_1 \sim C_4$ のアルキル基、メトキシカルボニル基のような $C_1 \sim C_4$ のアルコキシカルボニル基、塩素原子のような原子番号35以下を有するハロゲン原子、トリフルオロメチル基もしくはメトキシカルボニル基のような $C_1 \sim C_4$ のアルコキシカルボニル基により置換されたフェニル基あるいはプロピル基もしくはブチル基のような $C_1 \sim C_4$ のアルキル基、特に $C_1 \sim C_3$ のアルキル基、3,3,3-トリフルオロプロピル基もしくは4,4,4-トリフルオロブチル基のような $\omega, \omega, \omega$ -トリフルオロ- $C_1 \sim C_4$ のアルキル基または3-メトキシカルボニルプロピル基もしくは4-メトキシカルボニルブチル基のような $C_1 \sim C_4$ のアルコキシカルボニル- $C_1 \sim C_4$ のアルキル基であり、 $R_2$ が、カルボキシル基でありそして $R_3$ が、水素原子であり、ならびに $n$ が整数1のとき、イオウ原子に結合する鎖中の炭素原子が、好ましくは(R)-配置を有し、かつヒドロキシル基に結合する鎖中の炭素原子が、好ましくは(S)-配置を有しており、そして $n$

が整数2のとき、イオウ原子に結合する鎖中の炭素原子が、好ましくは(S)-配置を有し、かつヒドロキシル基に結合する鎖中の炭素原子が、好ましくは(R)-配置を有しており、そして基 $a_1k$ に連結する二重結合が、好ましくはシス-配置を有しそして存在する場合には、追加の二重結合が、好ましくは、トランス-配置を有する式(Ia)で示される化合物ならびにその塩、特に、薬理学的に許容され得る塩に関する。

本発明は、好ましくは式(Ia)における $R_1$ が、メチル基のような $C_1 \sim C_4$ のアルキル基であり、 $R_2$ が、プロピル基のような $C_1 \sim C_4$ のアルキル基であり、 $X$ が、酸素原子であり、 $a_1k$ が、エチレンまたは1,4-ブチレンのような $C_1 \sim C_4$ のアルキレンであり、 $n$ が、整数1または好ましくは2であり、 $R_3$ が、式-A- $R_3'$ 〔該式中、-A-は、エチレン、フェニレンまたは特に $m$ -フェニレンを表しており、そして $R_3'$ は、メチル基のような $C_1 \sim C_4$ のアルキル基、トリフルオロメチル基またはメトキシカルボニル

基のような $C_1 \sim C_4$ のアルコキシカルボニル基を表す〕で示される基であり、 $R_4$ が、カルボキシル基またはN-(ベンゼンスルホニル)カルバモイル基であり、そして $R_5$ が、水素原子であり、ならびに $n$ が整数1のとき、イオウ原子に結合する鎖中の炭素原子が、好ましくは(R)-配置を有し、かつヒドロキシル基に結合する鎖中の炭素原子が、好ましくは(S)-配置を有しており、そして $n$ が整数2のとき、イオウ原子に結合する鎖中の炭素原子が、好ましくは(S)-配置を有し、かつヒドロキシル基に結合する鎖中の炭素原子が、好ましくは(R)-配置を有しており、そして基 $a_1k$ に連結する二重結合が、好ましくはシス-配置であり、そして存在する場合には、追加の二重結合が、好ましくはトランス-配置を表す式(Ia)で示される化合物ならびにその塩、特に、薬理学的に許容され得る塩に関する。

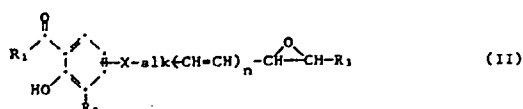
本発明は、より具体的には、式(Ia)における $R_1$ が、メチル基のような $C_1 \sim C_4$ のアルキル基であり、 $R_2$ が、プロピル基のような $C_1 \sim C_4$

のアルキル基であり、 $X$ が、酸素原子であり、 $a_1k$ が、エチレン基、1,3-プロピレン基または1,4-ブチレン基のような $C_1 \sim C_4$ のアルキレン基であり、 $R_3$ が、メチル基のような $C_1 \sim C_4$ のアルキル基、トリフルオロメチル基またはメトキシカルボニル基のような $C_1 \sim C_4$ のアルコキシカルボニル基により、特にメタ-位において置換されたフェニル基、あるいはプロピル基もしくはブチル基のような $C_1 \sim C_4$ のアルキル基、3,3,3-トリフルオロプロピル基もしくは4,4,4-トリフルオロブチル基のような $\omega, \omega, \omega$ -トリフルオロ- $C_1 \sim C_4$ のアルキル基または3-メトキシカルボニルプロピル基もしくは4-メトキシカルボニルブチル基のような $C_1 \sim C_4$ のアルコキシカルボニル- $C_1 \sim C_4$ のアルキル基であり、 $R_4$ が、カルボキシル基でありそして $R_5$ が、水素原子であり、ならびにイオウ原子に結合する鎖中の炭素原子が、好ましくは(S)-配置を有し、かつヒドロキシル基を有する鎖中の炭素原子が(R)-配置を有しており、そして

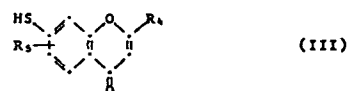
基 a l k に連結する二重結合が、好ましくはシス-配置であり、さらに追加の二重結合が、好ましくはトランス-配置である、式 (I a) で示される化合物ならびにその塩、特に、薬理学的に許容され得る塩に関する。

本発明は、特に、実施例に記載される式 (I) の化合物ならびにその塩、特に、薬理学的に許容され得る塩に関する。

式 (I) で示される化合物およびその塩の製造のための本発明の方法は、それ自体既知の方法に基づくものであり、そして以下のように実施される。すなわち、次式 (II)



(上式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $X$ 、a l k、 $n$ 、 $A$  および  $R_3$  は、前記に定義したような意味を有する) で示されるエポキシドを、次式 (III)



(上式中、 $R_1$  および  $R_2$  は、前記に定義したような意味を有する) で示されるチオールまたはその塩と反応させ、そして必要に応じて、この工程で得られる化合物を別の式 (I) の化合物に転化し、この工程で得られる立体異性体混合物を各成分に分離しそして/または前記工程で得られる遊離の化合物を塩に転化するかまたは前記工程で得られる塩を遊離の化合物もしくは別の塩に転化する。

チオール (III) とエポキシド (II) の反応では、イオウ原子に結合している炭素原子の配置が反転しそしてヒドロキシル基を有する炭素原子の配置が維持される。これらの二つの炭素原子が対向する配置を有する好ましい化合物を得るには、従って、出発原料として対応するトランス-エポキシ

ド (II) を使用することが好ましい。 $R_1$ 、 $R_2$ -エポキシド (II) から出発して、 $S(C-S-)$ 、 $R(C-OH)-$ 配置を有する式 (I) の化合物が得られ、 $S$ 、 $S$ -エポキシド (II) から出発して、 $R(C-S-)$ 、 $S(C-OH)-$ 配置を有する式 (I) の化合物が得られる。この反応は、温度約  $-20^{\circ}C$  ~ 約  $+50^{\circ}C$ 、好ましくは室温 (すなわち、 $18^{\circ}C$  ~  $25^{\circ}C$ ) において、特に、塩素媒体中、例えば、アミン、具体的には第三級脂肪族、芳香脂肪族もしくは複素環式アミン、例えば、トリアルキルアミン (例えば、トリエチルアミンもしくはエチルジイソプロピルアミン)、ジアルキルベンジルアミン (例えば、 $N$ 、 $N$ -ジメチルベンジルアミン)、 $N$ 、 $N$ -ジアルキルアニリン (例えば、 $N$ 、 $N$ -ジメチルアニリン) または  $N$ -メチル-もしくは  $N$ -エチルピペリジンまたは  $N$ 、 $N'$ -ジメチルピペラジンの存在下で、それ自体既知の条件下で実施される。一般に、反応は、不活性有機溶媒、例えば低級アルカノール (例えば、メタノールもしくはエタノール) 中で

実施される。

好ましい態様では、前記  $R_1$  がエステル化カルボキシル基またはテトラゾリル基であり、 $R_2$  が前記に定義したような意味、例えば、エステル化カルボキシル基または未置換もしくはフッ化低級アルキル基を表す、成分 (II) および (III) が出発原料として使用され、そして  $R_1$  がカルボキシル基に加水分解 (場合により選択的に) され、次いで必要に応じて該カルボキシル基をアミド化カルボキシル基に転化される。

本発明の方法のための出発原料は、それ自体公知であるか、またはそれ自体公知の方法に準じて得ることができる。

出発原料として使用される前記に特定した式 (II) のエポキシドは、特に、ロイコトリエン合成で使用されるものと同じ方法によって製造することができる。式 (II) における  $n$  が整数 1 を表す化合物についての代表的な合成の一般法では、例えば、次式 (IV)

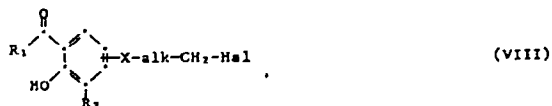
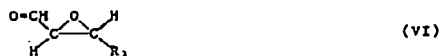


(上式中、AおよびR<sub>3</sub>は、前記に定義したような意味を有する)

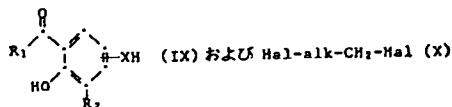
で示されるアルデヒドを出発原料として使用し、遊離のカルボキシル基R<sub>3</sub>は、エステルとして、例えば低級アルキルエステル基の形に保護されたまま存在してもよい。この化合物をホルミルメチレントリフェニルホスホラン(または等価の試薬)と縮合させると、次式(V)



で示される対応するトランス-3-R<sub>3</sub>-プロブ-2-エナールが形成する。次に、この化合物を水性二酸化水素を用い、好ましくは弱アルカリ条件下(例えば、炭酸アルカリ金属塩の存在下)で、それ自体既知の方法によりエポキシ化すると、トランス-すなわち、次式(VI)



で示される対応する化合物を、特に、トリフェニルホスフィンと常法により反応させることで製造される。前記Xが酸素原子またはイオウ原子を表す式(VII)の化合物は、例えば、次式(IX)および(X)

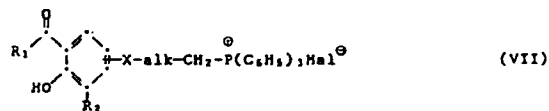


で示されるそれぞれ対応する化合物を常法により縮合させることにより得られる。

化合物(II)を製造する別法では、次式(XI)

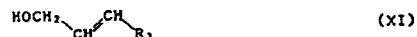
で示される2(RS), 3(RS)-エポキシ-3-R<sub>3</sub>-プロパノールが生成する。

このエポキシアルデヒド(VI)を、次式(VII)

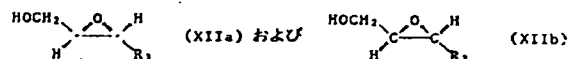


(上式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>およびalkは、前記に定義したような意味を有しており、Halは、ハロゲン原子を表す)で示されるホスホニウムハライドおよび塩基、例えばナトリウムアミドとテトラヒドロフラン中で縮合させることにより反応せしめて、式(II)におけるR<sub>3</sub>がエステル化カルボキシル基であり、そしてnが整数1を表す対応する式(II)の化合物を形成することができる。

化合物(VII)は、次式(VIII)



(上式中、R<sub>3</sub>は、前記に定義した意味を有するが、R<sub>3</sub>の置換基としての遊離のカルボキシル基は、好ましくはエステル形である)で示されるトランス-3-R<sub>3</sub>-プロブ-2-エノールを、チタニウムテトラプロパノレートおよびD-またはL-酒石酸ジ低級アルキルエステルの存在下でtert.-ブチルヒドロパーオキサイドによってエポキシ化され、D-酒石酸エステルが使用される場合には、下記の式(XIIa)で示される2R, 3R-エポキシ-3-R<sub>3</sub>-プロパノールが優勢に得られ、L-酒石酸エステルが使用される場合には、下記の式(XIIb)で示される2S, 3S-エポキシ-3-R<sub>3</sub>-プロパノールが優勢に得られる。

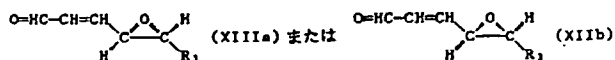


この化合物を、例えばオキザリクロライド／ジメチルスルホキシドで処理して酸化した後、トリエチルアミンで処理して、対応するエポキシアルデヒド(VI)とし、次いで対応するホスホニウム塩(VII)と反応させて、前記R<sub>3</sub>がエステル化カルボキシル基でありそしてnが整数1を表す対応するエポキシド(II)を形成することができる。

この反応では、前記二重結合が好ましいシス-立体配置を有するエポキシド(II)を優勢に得られる。次に、前述したようにD酒石酸エステルが使用されるならば、前記エポキシ基がR<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>-配置を有する化合物(II)が優勢に得られ、または反応がシ-酒石酸エステルの存在下で実施されるならば、S, S'-エナンチオマーが優勢に得られる。

式(II)におけるnが整数2であるエポキシド(II)の製造については、例えばエポキシアルコール(XIIa)または(XIIb)を、最初にトリフルオロ酢酸およびビリジンの存在下でN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドおよびジメチルス

ルホキシドで処理し、次いでトリフェニルホスホラニリデンアセトアルデヒドで処理することにより、それぞれ下記の対応する式(XIIa)または(XIIb)の4R, 5R-または4S, 5S-4, 5-エポキシ-5-R, -ペント-2-エナールに転化し、



次いで、さらにホスホニウムハライド(VII)と反応させて、前記nが整数2を表す対応するエポキシド(II)が形成する。これらのエポキシドとしては、基a, l, kに連結する二重結合がシス-立体配置を有し、かつオキシラン環に連結する二重結合がトランス-立体配置を有するものを得ることが好ましい。

前記工程で得られる化合物は、必要に応じて、式(I)の別の化合物に転化することができる。

例えば、エステル化またはアミド化カルボキシ

ル基は、好ましくは塩基性条件下、例えば水酸化ナトリウム溶液、好ましくは水混和性有機溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、またはメタノールもしくはエタノールのような低級アルカノール溶液中で加水分解して、遊離のカルボキシル基にすることができる。式(I)におけるR<sub>1</sub>が低級アルコキシカルボニル基のようなエステル化カルボキシル基であり、そしてR<sub>2</sub>が置換基としてかかる基を含有する式(I)の化合物から出発すると、加水分解は、選択的にR<sub>1</sub>だけまたはR<sub>1</sub>, およびR<sub>2</sub>の低級アルコキシカルボニル置換基の両方をカルボキシル基に加水分解するように制御することができる。等モルの水酸化ナトリウムを使用し、かつ温和な反応条件、例えば室温で約0.5~2時間の攪拌が選ばれる場合には、単にアルコキシカルボニル基R<sub>1</sub>のみが優勢に加水分解され、一方、過激な条件、例えば長時間反応か、または加熱する反応条件が選ばれる場合には、R<sub>1</sub>, およびR<sub>2</sub>におけるアルコキシカルボニル基の両方がカルボキシル基に加水分解される。

逆に、カルボキシル基R<sub>1</sub>, およびR<sub>2</sub>の置換のカルボキシル基は、常法によりエステル化することができる。

さらに、遊離のまたはエステル化カルボキシル基R<sub>1</sub>, およびR<sub>2</sub>の置換基のかかる基は、常法、例えばアンモニアまたはモノもしくはジ低級アルキルアミンで処理することによりアミド化することができる。例えば、カルボキシル基R<sub>1</sub>は、常法、例えばカルボジイミド塩、例えばN-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩および4-ジメチルアミノビリジンの存在下で、未置換もしくは置換ベンゼンスルホニルアミドによって対応するN-ベンゼンスルホアミドイルカルバモイル基に転化することができる。

無論、各成分の種々の物理的性質に基づき、得られるジアステレオマー混合物を個々の成分に分割することができ、そして/または常法のラセミ分割法により、得られるエナンチオマー混合物を個々のエナンチオマーに分割することもできる。

個々のジアステレオマーが所望される場合には、いずれかの工程で個々のジアステレオマーの出発原料を使用することが有利であり、または立体選択的の反応条件もしくは光学活性試薬を介して、ジアステレオマーの出発原料から一種のジアステレオマーを優勢に形成することができるか、またはラセミ体ジアステレオマー混合物を、物理的分離方法、場合により光学活性助剤を使用しながら、個々のジアステレオマーに分割することができる。

しかしながら、立体化学の観点から、成分(Ⅱ)および(Ⅲ)の本発明に従う縮合と出発原料の製造とも、それぞれの場合に立体配置が均一である出発原料を使用して実施することが好ましく、そしてここでは、例えば配置の均一な光学活性試薬および/または助剤によって、立体選択的な反応を実施することが可能であり、そしてこの反応直後に反応混合物から配置の均一な生成物を単離することも可能である。例えば、不飽和の出発原料の製造においては、形成されるシス-およびトランス-異性体が直接相互に分離することが可能で

あり、この目的のためには、通常の物理的分離方法、例えば、特にクロマトグラフィーが適する。主反応では、最終生成物として好ましい立体配置の二重結合を有し、ならびにS原子と結合をするオキシラン炭素原子における配置が、最終生成物(Ⅰ)にとって好ましい(C-S-)炭素原子における配置と逆であるラセミ体(過酸化水素を用いる化合物(V)のエポキシ化の変法においてしばしば形成される)または個々のジアステレオマーである立体異性体のエポキシド(Ⅱ)が特に使用される。

同様に、得られる塩は、例えば酸と処理することにより遊離の酸に転化することができ、得られる遊離の酸は、塩基と処理することにより塩に転化することができる。

遊離の状態にある新規化合物と塩の状態にあるその密接な関連性に基づき、本明細書における遊離の化合物およびそれらの塩は、適する場合にはそれぞれ対応する塩および遊離の化合物を意味するものとして解しなければならない。

本発明は、また、本発明の方法のいずれかの段階で中間体として得られる化合物を出発原料として使用し、そして残りの段階を実施するか、あるいは塩の状態を出発原料を使用する方法か、またはその反応条件下で形成される生成物にも関する。

本発明は、また、発明の方法およびそれらの前段階で生ずる新規な出発原料および中間体にも関する。

好ましくは、特に好ましいものとして前記に列挙される化合物が得られるように使用される出発原料および反応条件が選ばれる。

本発明は、また、本発明の式(Ⅰ)で示される化合物またはその薬理学的に許容され得る塩の1つを含む医薬製剤および医薬にも関する。本発明のこれらの医薬製剤は、特に、活性成分をそれ単独または薬理学的に許容され得る担体と共に活性成分を含み、哺乳類、特にヒトへの局所投与および吸入による投与を意図するものである。

局所的な使用のための医薬製剤は、例えば、皮膚を処置するための、液体または半固体の水の中油

もしくは油中水乳化物および軟膏(好ましくは防腐剤を含む)を含有するローションおよびクリームである。目の処置に適するものは、水性または油性溶液中に活性成分を含む点眼剤および無菌状態で好ましくは調製される眼用軟膏である。鼻の処置に適するものは、鼻孔を経て迅速吸入により投与されるエアゾルおよびスプレー(気道の処置について後述するような)、粗粉末であり、そして特に、水性もしくは油性溶液中に活性成分を含む点鼻剤である。口腔の局所処置に適するものは、一般に砂糖およびアラビアガムもしくはトラガントガムの塊中に活性成分を含み、香料を含んでもよい賦剤、不活性な塊、例えばゼラチンおよびグリセリンまたは砂糖およびグアーガム中に活性成分を含む香錠である。

エアゾルまたはスプレー状での投与に適する医薬製剤は、適当な薬理学的に許容され得る溶媒、例えば、具体的には、エタノールおよび水またはこれらの溶媒混合物を伴う、本発明の式(Ⅰ)で示される化合物の、例えば、溶液、懸濁液または

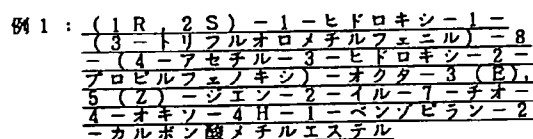
乳濁液である。これらは、必要に応じ、他の製剤学上の補助薬、例えば非イオン界面活性剤またはアニオン界面活性剤、乳化剤および安定剤さらに他の種類の活性成分を含んでいてもよく、そしてそれらは好ましくは、加圧下の不活性ガスまたは、特に、容易に揮発する液体、好ましくは通常の大気圧下で通例の室温以下（例えば、約 $-30 \sim +10^{\circ}\text{C}$ ）で沸騰する液体、例えば、少なくとも部分的にフッ化されたポリハロゲン化低級アルカンまたはかかる液体混合物と混合してよい。最終的な製剤における対応する医薬調製用の中間物または貯蔵混合物として主に使用される前記のような医薬製剤は、通常、活性成分を約0.1～約10重量%、好ましくは約0.3～約3重量%で製剤中に含む。最終製剤としての医薬調製物は、スプレー装置または前記目的に適するバルブを備えた小びんおよび加圧ボトルのような適当な容器中に導入される。前記バルブは、好ましくは操作により所定投与量の活性成分に相当する所定量の液体を放出する計量バルブ状に構成される。最終製剤の

調製物では、また、貯蔵液中の医薬製剤の相当量と抛射薬を分離して容器に導入し、ある段階でのみ混合することも可能である。投与される式(1)で示される化合物の用量決定および投与頻度は、それぞれ個々の化合物の有効性および作用期間、処置される疾病のおよび症状の厳しさ、性別、年齢、体重ならびに処置される哺乳類に特有な応答性により左右される。平均的に、体重75 kgの哺乳類（特に、ヒト）に対する本発明の式(1)で示される化合物一日用量は、約10～約500mg、好ましくは約25～約250mgの範囲内にあり、そして必要に応じて、1日当り複数回に分割して投与することが有利であろう。

本発明は、また、哺乳類、特にヒトの体の病理学的状況および/または症状を軽減または除去する目的で、本発明の式(1)で示される活性成分の使用にも関し；そして該症状はロイコトリエンの作用に帰因し、特に喘息の原因となり得る。この使用または治療方法は、式(1)で示される化合物の抗アレルギー的に有効量のその化合物自

体または医薬製剤、特に吸入に向けられる医薬製剤により、罹患した身体またはその一部の処置からなる。表現「抗アレルギー的に有効量」とは、ロイコトリエンにより引き起こされる収縮の明瞭な抑制をするのに十分である活性成分量であるとして解されるのである。

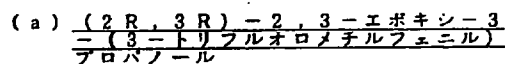
以下の実施例は、本発明をより詳細に説明するが、それらの範囲を限定するものでない。全ての温度は、摂氏度で示される。



次いで蒸発濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、シリカゲル上で濾過した。濾過物を2 Nの塩酸で1度次いでブラインで3度洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発濃縮した。ヘキサン/酢酸エチル(1:1)を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより残渣を精製して標題の化合物を得た。融点(m.p.)  $62 \sim 63^{\circ}\text{C}$ ;  $[\alpha]_D^{20}$  (メタノール, 0.135%)  $= 103 \pm 7.4^{\circ}$ ; UV (メタノール):  $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 216(50,000), 235/\text{sh}, 271(27,940), 285/\text{sh}; 325(12900)$

(なお、「sh」は、肩ピークを表す、以下同様)

前記出発原料は、次のように製造した。



全体を通じて無水およびアルゴン雰囲気下で、塩化メチレン 100 ml 中のテトラヒソプロピルオルトチタネート 4.62 ml 溶液を $-70^{\circ}\text{C}$ に冷却し、D(-)-酒石酸ジエチルエステル 3.2 ml および少量の塩化メチレン中の3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-プロパ-2(E)-エノール



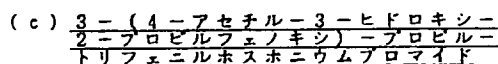
5.45 gを加えた。-70°で10分間攪拌した後、3モル濃度のトルエン中tert. -ブチルヒドロパーオキシド溶液21.5 mlを添加すると温度が-60°に上昇した。この温度を2時間以内に0°まで高め、水60 ml中の硫酸鉄(Ⅱ) 14.5 gおよびL

(+) -石炭酸 5.8 g溶液に前記で得られた黄色溶液をゆっくりと注ぎ(冷却すること! 発熱性)、この混合物を5~10°で30分間攪拌した。水相を分取した後、エーテルで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発濃縮した。残渣をエーテル90 mlに溶解し、0~5°に冷却し、次いでブライン60 ml中の水酸化ナトリウム2.32 g懸濁液を添加し、この混合物を0~5°で1時間攪拌した。水相を分取し、エーテルで抽出した。合わせたエーテル相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発濃縮した。ヘキサン/酢酸エチル(3:2)を用いるシリカゲルクロマトグラフィーで残渣を精製した。こうして得られた標題の化合物は、無色油状物であった。

IR(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 3550, 3430, 2950, 2880, 2830,

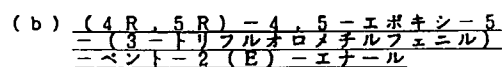
濃縮し、次いでヘキサン/硫酸エチル(3:1)を用いるシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。こうして標題の化合物が得られた。

淡黄色油状物; IR(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 2780, 2695, 1670, 1620, 1305, 1145, 1105 cm<sup>-1</sup>; R<sub>f</sub> = 0.31 (ヘキサン/酢酸エチル = 3:1) [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> (クロロホルム, 0.245%) = 144.5 ± 4.1°

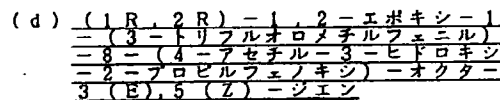


トルエン50 ml中の3-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ)-2-プロピルブロマイド27 g溶液を、トリフェニルホスフィン 21.85 gと20時間加熱還流した。得られた懸濁液を室温に冷却し、エーテル 200 mlを加えた後、混合物を1時間攪拌した。無色沈殿物を吸引濾取し、エーテル洗浄そして乾燥した。標題の化合物は、m.p. 211~212°であった。

1310, 1150, 1110, 1050 cm<sup>-1</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> (メタノール, 0.175%) = 42.3 ± 5.7°; R<sub>f</sub> = 0.30 (ヘキサン/酢酸エチル = 3:2)



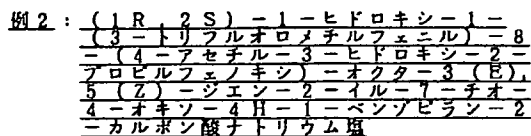
ジメチルスルホキシド 105 ml中の(2R, 3R)-2, 3-エポキシ-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)プロパノール4.5 g溶液を、ピリジン1.7 ml、トリフルオロ酢酸0.77 mlおよびN, N-ジシクロヘキシルカルボジイミド 12.75 gとアルゴン下、室温で6時間攪拌した。ホルミルメチレントリフェニルホスホラン8.25 gを添加した後、室温でさらに20時間攪拌を続けた。酢酸エチル 320 mlを加え、10分後にこの混合物ブライン 320 ml上に注いだ。得られた懸濁液を5分間攪拌し次いで濾過した。濾液中の水相を酢酸エチルで2度抽出した。有機相を合わせてブラインで3度洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し次いで蒸発濃縮した。エーテル/ヘキサン = (4:1)を用いシリカゲル上で残渣を濾過した。濾液を蒸発



テトラヒドロフラン80 ml中の3-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ)-2-プロピルトリフェニルホスホニウムブロマイド5.55 g懸濁液を、NaNH<sub>2</sub> 0.78 gおよびカリウムtert. -ブチレート60 mgとアルゴン下、室温で1時間攪拌し、次いで0~5°に冷却した。テトラヒドロフラン20 ml中の(4R, 5R)-4, 5-エポキシ-5-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ペンチ-2(E)-エナール1.7 gを5分間かけて加え、次いでこの混合物を室温で2時間攪拌した。得られた懸濁液をリン酸緩衝液(pH 7)上に注ぎ、エーテルで抽出した。合わせたエーテル抽出物をリン酸緩衝液(pH 7)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、次いで蒸発濃縮した。残渣をヘキサン/酢酸エチル/トリエチルアミン(24:71:5)にとり、この溶液で予備洗浄したシリカゲル上で濾過した。濾液を蒸発濃

縮して、淡黄色油状をした標題の化合物を得た。

$R_f = 0.75$  (ヘキササン/酢酸エチル = 3 : 2)

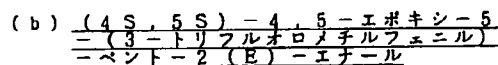


アルゴン下で  $(1R, 2S) - 1 - \text{ヒドロキシ}$   
 $- 1 - (3 - \text{トリフルオロメチルフェニル}) - 8$   
 $- (4 - \text{アセチル} - 3 - \text{ヒドロキシ} - 2 - \text{プロピル}$   
 $\text{フェノキシ}) - \text{オクタ} - 3 (E), 5 (Z) - \text{ジ}$   
 $\text{エン} - 2 - \text{イル} - 7 - \text{チオ} - 4 - \text{オキソ} - 4 H -$   
 $1 - \text{ベンゾピラン} - 2 - \text{カルボン酸メチルエス}$   
 $\text{テル} 0.7 g$  をテトラヒドロフラン 20 ml に溶解し、  
 これに 0.2 N の水酸化ナトリウム溶液 5.1 ml を添  
 加し、この混合物を室温で 1 時間攪拌した。蒸発  
 濃縮、メタノール/水 (3 : 1) を用いる「逆相」  
 シリカゲルカラム (例えば、Merck Lichroprep®  
 RP-8) によるクロマトグラフィーで残渣を精製し、  
 標題の化合物を得た。

m.p. 207~209°,  $[\alpha]_D^{20}$  (0.54%, メタノール)

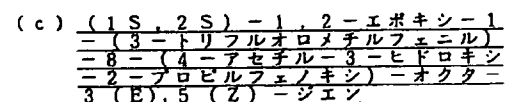
2870, 1330, 1165, 1125, 1070  $\text{cm}^{-1}$ ;  $[\alpha]_D^{20}$

(メタノール, 0.175%) = -41.7 ± 5.7°;  $R_f$   
 = 0.34 (ヘキササン/酢酸エチル = 1 : 1)



前記 (a) のエポキシアルコールから例 1 (b)  
 と同様にして、標題の化合物を製造した。

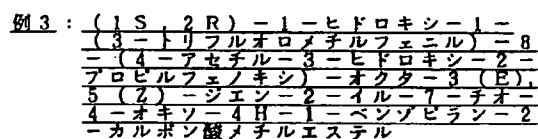
淡黄色油状物; IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 2780, 2695, 1670,  
 1620, 1305, 1145, 1110  $\text{cm}^{-1}$ ;  $[\alpha]_D^{20}$  (クロロ  
 ホルム, 0.15%) = -158.0 ± 6.7°;  $R_f = 0.4$   
 (ヘキササン/酢酸エチル 4 : 1)



前記 (b) のエポキシアルデヒドから例 1 (d)  
 と同様にして標題の化合物を製造した。

淡褐色油状物;  $R_f = 0.61$  (ヘキササン/酢酸エチ  
 ル = 3 : 2)

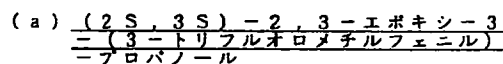
= 96.3 ± 1.9° UV (メタノール):  $\lambda_{\text{max}} (\epsilon) =$   
 220 (488840), 235/sh, 267 (25940), 285 (22900),  
 324/sh



$(1S, 2S) - 1, 2 - \text{エポキシ} - 1 - (3$   
 $- \text{トリフルオロメチルフェニル}) - 8 - (4 - \text{ア}$   
 $\text{セチル} - 3 - \text{ヒドロキシ} - 2 - \text{プロピルフェノキ}$   
 $\text{シ}) - \text{オクタ} - 3 (E), 5 (Z) - \text{ジエンから、}$   
 例 1 と同様にして標題の化合物を得た。

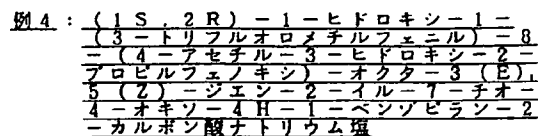
m.p. 68~69°

出発原料は、例えば次のようにして製造される。



し (+) - 酒石酸ジエチルエステルを使用する  
 以外は、例 1 (a) に記載されるように標題の化  
 合物を製造した。

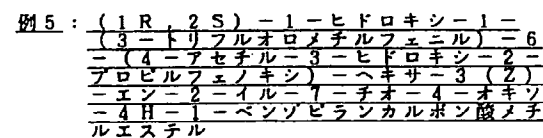
無色油状物; IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 3590, 3480, 2920,



対応する例 3 に従うメチルエステルから例 2 と  
 同様にして、標題の化合物を製造した。

m.p. 210~212°,  $[\alpha]_D^{20}$  (メタノール, 0.18%)  
 = -86.1 ± 5.6°

UV (メタノール):  $\lambda_{\text{max}} (\epsilon) = 220 (42820)$   
 235/sh, 267 (26660), 285 (23760), 320 (15800)



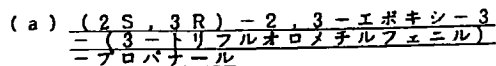
$(1R, 2R) - 1, 2 - \text{エポキシ} - 1 - (3$   
 $- \text{トリフルオロメチルフェニル}) - 6 - (4 - \text{ア}$   
 $\text{セチル} - 3 - \text{ヒドロキシ} - 2 - \text{プロピルフェノキ}$   
 $\text{シ}) - \text{ヘキサ} - 3 (Z) - \text{エンから例 1 と同様}$   
 にして、標題の化合物を得た。

淡黄色粘性油状物;  $[\alpha]_D^{20}$  (メタノール, 0.115

% ) = 57.4 ± 8.7° ;

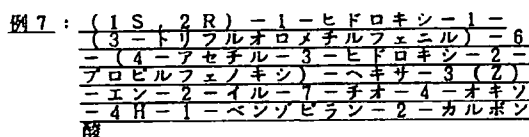
UV (メタノール) :  $\lambda_{max} (e) = 220/sh, 271$   
(5280), 285/sh, 320(2800)

出発原料は、例えば次のように得られる。



塩化メチレン 15 ㎺中のオギザリクロライド 1.1 g 溶液をアルゴン下で -65° ~ -70° に冷却し、次いで塩化メチレン 5 ㎺中のジメチルスルホキシド 1.5 g を 2 分間かけて添加した。 -65° ~ -70° で 10 分間攪拌した後、塩化メチレン 15 ㎺中の (2R, 3R) - 2, 3 - エポキシ - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - プロパノール 1.7 g を滴下した。さらに 30 分間攪拌した後、トリエチルアミン 4 g を滴下すると温度が -40° に上昇した。温度を 0° まで高め、反応混合物をリン酸緩衝液 (pH 8) 上に注いだ。有機相を分別し、水相を塩化メチレンで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで 2 度洗浄した後、硫酸ナトリウム上で乾燥し、次いで蒸発濃縮した。

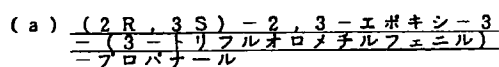
n.p. 222~224° ;  $[\alpha]_D^{20}$  (メタノール, 0.135%) = 62.2 ± 7.4° ; UV (メタノール) :  $\lambda_{max} (e)$  = 267(22060), 285(21140), 318/sh



(1S, 2S) - 1, 2 - エポキシ - 1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 6 - (4 - アセチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - プロピルフェノキシ) - ヘキサ - 3 (Z) - エンから例 1 と同様にして標題の化合物を製造した。

無色粉末 ; n.p. 69~71°

出発原料は、例えば、次のように製造される。

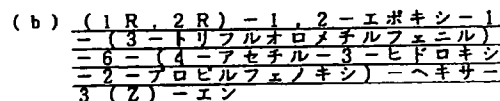


(2S, 3S) - 2, 3 - エポキシ - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - プロパノールから例 5 (a) と同様にして標題の化合物を製造した。

ヘキサン/酢酸エチル (7 : 3) を用いるシリカゲルクロマトグラフィーで残渣を処理して標題の化合物を得た。

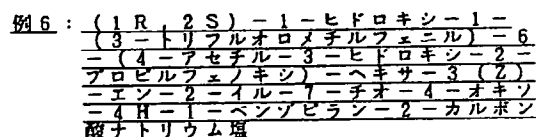
無色油状物 ; IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) : 2820, 1730, 1330, 1165, 1125, 1070 cm<sup>-1</sup> ; R<sub>f</sub> = 0.36 (ヘキサン/酢酸エチル = 3 : 2)

$[\alpha]_D^{20}$  (クロロホルム, 0.20%) = -17.5 ± 5°



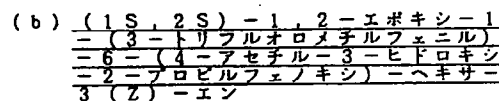
前記 (a) のエポキシアルデヒドから例 1 (d) と同様にして、標題の化合物を得た。

淡黄色油状物 ; R<sub>f</sub> = 0.69 (ヘキサン/酢酸エチル = 3 : 2)

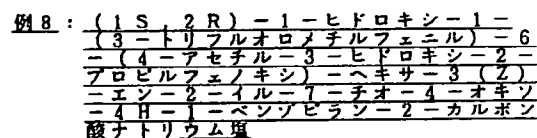


例 5 に従い対応するメチルエステルから例 2 と同様にして、標題の化合物を製造した。

淡黄色液体 ; IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) : 2820, 1730, 1330, 1165, 1130, 1070 cm<sup>-1</sup> ;  $[\alpha]_D^{20}$  (クロロホルム, 0.20%) = 0.0 ± 5° ;  $[\alpha]_D^{20}$  (クロロホルム, 0.20%) = 475.0 ± 5.0° ; R<sub>f</sub> = 0.44 (ヘキサン/酢酸エチル = 7 : 3)



前記 (a) の対応するエポキシアルデヒドから例 1 (d) と同様にして標題の化合物を製造した。淡黄色油状物 ; R<sub>f</sub> = 0.43 (ヘキサン/酢酸エチル = 3 : 2)



例 7 に従い対応するメチルエステルから例 2 と同様にして、標題の化合物を製造した。

n.p. 239~241° ;  $[\alpha]_D^{20}$  (メタノール, 0.15%) = -60.7 ± 6.7° ;

UV (メタノール) :  $\lambda_{max}(\epsilon) = 216(44080)$ ,  
268(22520), 285(21640), 320/sh

例9 :  $\frac{(1R, 2S) - 1\text{-ヒドロキシ}-1\text{-}$   
 $\frac{(3\text{-メチルフェニル})-8-(4\text{-アセ}$   
 $\frac{\text{チル}-3\text{-ヒドロキシ}-2\text{-プロピルフェ}$   
 $\frac{\text{ノキシ})-オクタ-3(E), 5(Z)-ジ}$   
 $\frac{\text{エン}-2\text{-イル}-7\text{-チオ}-4\text{-オキソ}-$   
 $\frac{4H-1\text{-ベンゾピラソ}-2\text{-カルボン酸}$   
 $\text{メチルエステル}$

(1R, 2R) - 1, 2-エポキシ-1-(3-  
メチルフェニル)-8-(4-アセチル-3-  
ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ)-オクタ  
-3(E), 5(Z)-ジエンから例1と同様にし  
て、標題の化合物を製造した。

淡黄色粉末 ; m.p. 71~72° ;  $[\alpha]_D^{20} = 81.7 \pm 8.7$   
(メタノール, 0.115%) ; UV (メタノール) :  
 $\lambda_{max}(\epsilon) = 217(53680)$ , 235/sh, 271(29120),  
285/sh, 325(13200)

出発原料は、例えば、次のように製造される。

(a)  $\frac{(2R, 3R) - 2, 3\text{-エポキシ}-3\text{-}$   
 $\frac{(3\text{-メチルフェニル})\text{-プロパノ-}$   
 $\text{ール}$

3-(3-メチルフェニル)-プロパ-2(E)  
-エノールから例1(a)と同様にして標題の化

例10 :  $\frac{(1R, 2S) - 1\text{-ヒドロキシ}-1\text{-}$   
 $\frac{(3\text{-メチルフェニル})-8-(4\text{-ア}$   
 $\frac{\text{セチル}-3\text{-ヒドロキシ}-2\text{-プロピル}$   
 $\frac{\text{フェノキシ})-オクタ-3(E), 5(Z)-$   
 $\frac{\text{ジエン}-2\text{-イル}-7\text{-チオ}-4\text{-オ}$   
 $\frac{\text{キソ}-4H-1\text{-ベンゾピラソ}-2\text{-カ}$   
 $\text{ルボン酸ナトリウム塩}$

例9の対応するメチルエステルから例2と同様  
にして標題の化合物を製造した。

m.p. 217° (分解) ;  $[\alpha]_D^{20}$  (メタノール、  
0.15%) = 71.3 ± 6.7° ;

UV (メタノール) :  $\lambda_{max}(\epsilon) = 219(51520)$ ,  
234/sh, 267(26460), 284(23280), 322/sh

例11 :  $\frac{(1S, 2R) - 1\text{-ヒドロキシ}-1\text{-}$   
 $\frac{(3\text{-メチルフェニル})-8-(4\text{-ア}$   
 $\frac{\text{セチル}-3\text{-ヒドロキシ}-2\text{-プロピル}$   
 $\frac{\text{フェノキシ})-オクタ-3(E), 5(Z)-$   
 $\frac{\text{ジエン}-2\text{-イル}-7\text{-チオ}-4\text{-オ}$   
 $\frac{\text{キソ}-4H-1\text{-ベンゾピラソ}-2\text{-カ}$   
 $\text{ルボン酸メチルエステル}$

(1S, 2S) - 1, 2-エポキシ-1-(m-  
トリル)-8-(4-アセチル-3-ヒドロキ  
シ-2-プロピルフェノキシ)-オクタ-3(E),  
5(Z)-ジエンから例1と同様にして標題の化  
合物を製造した。

$[\alpha]_D^{20}$  (メタノール, 0.148%) = -75.7% ±

合物を製造した。

無色粘性油状物 ; IR(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) : 3560, 3410, 2880,  
2830, 1590, 1050cm<sup>-1</sup> ; R<sub>f</sub> = 0.39 (ヘキサン/  
酢酸エチル = 1 : 1) ;  $[\alpha]_D^{20} = 38.9 \pm 5.3$

(クロロホルム, 0.19%)

(b)  $\frac{(4R, 5R) - 4, 5\text{-エポキシ}-5\text{-}$   
 $\frac{(3\text{-メチルフェニル})\text{-ペント-2}$   
 $\frac{(E)\text{-エナール}}$

前記(a)のエポキシアルコールから例1(b)

と同様にして、標題の化合物を製造した。

淡黄色粉末 ; m.p. 60~61° ; IR(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) : 2920,  
2820, 2740, 1690, 1640, 1610, 1155, 1130cm<sup>-1</sup> ;  
R<sub>f</sub> = 0.34 (ヘキサン/酢酸エチル = 4 : 1)

(c)  $\frac{(1R, 2R) - 1, 2\text{-エポキシ}-1\text{-}$   
 $\frac{(3\text{-メチルフェニル})-8-(4\text{-ア}$   
 $\frac{\text{セチル}-3\text{-ヒドロキシ}-2\text{-プロピ}$   
 $\frac{\text{ルフェノキシ})-オクタ-3(E), 5}$   
 $\frac{(Z)\text{-ジエン}}$

前記(b)の対応するエポキシアルデヒドから  
例1(d)と同様にして、標題の化合物を製造し  
た。淡黄色油状物 ; R<sub>f</sub> = 0.63 (ヘキサン/酢酸  
エチル = 3 : 2)

6.8° ; UV (メタノール) :  $\lambda_{max}(\epsilon) = 217$   
(51760), 240/sh, 271(27860), 290/sh, 328  
(12600)

出発原料は、例えば、次のようにして製造され  
る。

(a)  $\frac{(2S, 3S) - 2, 3\text{-エポキシ}-3\text{-}$   
 $\frac{(3\text{-メチルフェニル})\text{-プロパノ-}$   
 $\text{ール}$

L (+) - 酒石酸ジエチルエステルを使用する  
外は、例1(a)と同様にして、3-(3-メチ  
ルフェニル)-プロパ-2(E)-エノールから  
標題の化合物を製造した。

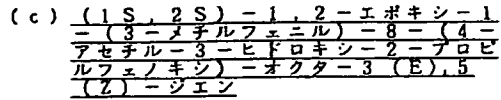
無色油状物 ; IR(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) : 3550, 3470, 2940,  
2880, 2830, 1590, 1050cm<sup>-1</sup> ; R<sub>f</sub> = 0.31 (ヘキ  
サン/酢酸エチル = 3 : 2)

(b)  $\frac{(4S, 5S) - 4, 5\text{-エポキシ}-5\text{-}$   
 $\frac{(3\text{-メチルフェニル})\text{-ペント-2}$   
 $\frac{(E)\text{-エナール}}$

前記(a)のエポキシアルコールから例1(b)  
と同様にして、標題の化合物を製造した。

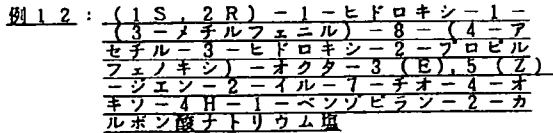
淡黄色油状物 ; IR(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) : 2920, 2820, 2740,  
1690, 1640, 1610, 1155, 1130, 1085cm<sup>-1</sup> ; R<sub>f</sub>

=0.29 (ヘキサン/酢酸エチル=4:1)



前記 (b) のエポキシアルデヒドから例 1 (d) と同様にして、標題の化合物を製造した。

淡黄色油状物;  $R_f = 0.51$  (ヘキサン/酢酸エチル=7:3)



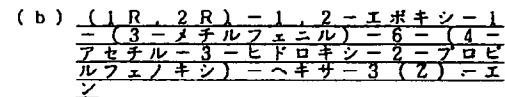
例 1 1 の対応するメチルエステルから例 1 と同様にして、標題の化合物を製造した。

m.p. 197~198°;  $[\alpha]_D^{20} = 0.14\%$  (メタノール) = -72.1±7.1°; UV (メタノール):  $\lambda_{max}$

( $\epsilon$ ) = 218(50700), 235/sh, 267(25780),

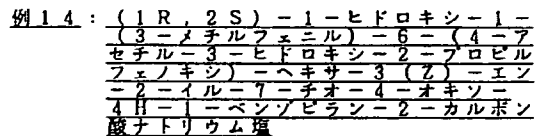
285(22600), 321(15000)

酢酸エチル=3:2)



前記 (a) の対応するエポキシアルデヒドから例 1 (d) と同様にして、標題の化合物を製造した。

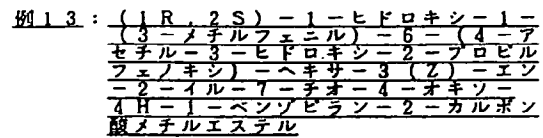
淡黄色油状物;  $R_f = 0.73$  (ヘキサン/酢酸エチル=3:2)



例 1 3 の対応するメチルエステルから例 2 と同様にして、標題の化合物を製造した。

m.p. 238~240°;  $[\alpha]_D^{20}$  (メタノール 0.135%) = 31.1±7.4°; UV (メタノール):  $\lambda_{max}$

( $\epsilon$ ) = 268(21800), 285(20860), 322/sh

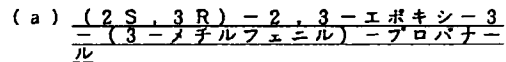


(1R; 2R) - 1, 2 - エポキシ - 1 - (3 - トリル) - 6 - (4 - アセチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - プロピルフェノキシ) - ヘキサ - 3 (Z) - エンから例 1 と同様にして、標題の化合物を製造した。

m.p. 136~138°;  $[\alpha]_D^{20} = 28.1 \pm 7.4^\circ$  (メタノール, 0.135%); UV (メタノール):  $\lambda_{max}$

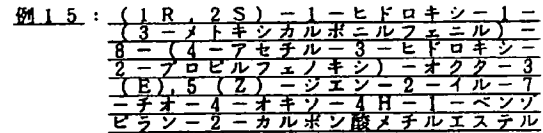
( $\epsilon$ ) = 271(26020), 282/sh, 323(13700)

出発原料は、例えば、次のように製造される。



(2R, 3R) - 2, 3 - エポキシ - 3 - (3 - メチルフェニル) - プロパノールから例 5 (a) と同様にして、標題の化合物を製造した。

淡黄色油状物; IR(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 2920, 2820, 1730, 1610, 1140, 1070cm<sup>-1</sup>;  $R_f = 0.49$  (ヘキサン/

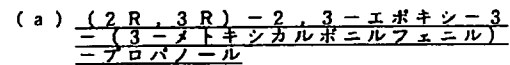


(1R; 2R) - 1, 2 - エポキシ - 1 - (3 - メトキシカルボニルフェニル) - 8 - (4 - アセチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - プロピルフェノキシ) - オクタ - 3 (E), 5 (Z) - ジエンから例 1 と同様にして、標題の化合物を製造した。

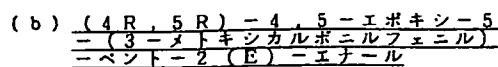
$[\alpha]_D^{20}$  (メタノール, 0.14%) = 27.9±7.1°; UV (メタノール):  $\lambda_{max}$  ( $\epsilon$ ) = 221(53560),

234/sh, 270(28980), 285/sh, 326(13860)

出発原料は、例えば、次のように製造される。

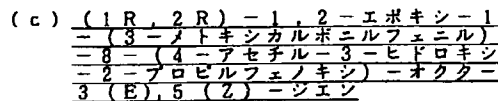


(E) - 3 - メトキシカルボニルシナミックアルコールから例 1 (a) と同様にして、標題の化合物を製造した。わずかに黄味がかった油状物;  $R_f = 0.3$  (ヘキサン/酢酸エチル=1:1)

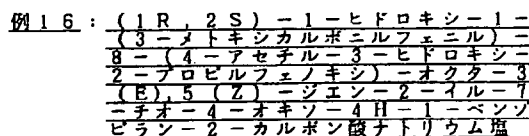


前記対応するエポキシアルコールから例1(b)と同様にして、標題の化合物を製造した。

淡黄色油状物； $R_f = 0.35$ （ヘキサン／酢酸エチル = 3 : 2）



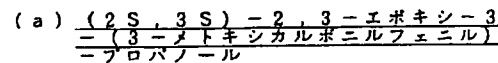
前記(b)の対応するエポキシアルデヒドから例1(d)と同様にして、標題の化合物を製造した。粘性黄色油状物； $R_f = 0.50$ （ヘキサン／酢酸エチル = 3 : 2）



例15に従う、(1R, 2S) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (3 - メトキシカルボニルフェニル) - 8 - (4 - アセチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - プロ

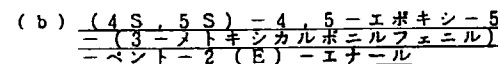
$\lambda_{\max}(\epsilon) = 221(57420), 235/\text{sh}, 271(29980), 288/\text{sh}, 326(14320)$

出発料は、例えば、次のようにして製造される。



L(+) - 酒石酸ジエチルエステルを使用する以外は、例1(a)と同様にして(E) - 3 - メトキシカルボニルシンナミックアルコールから標題の化合物を製造した。

無色油状物； $R_f = 0.48$ （ヘキサン／酢酸エチル = 1 : 1）

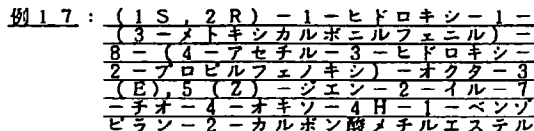


対応する前記エポキシアルコールから例1(b)と同様にして、標題の化合物を製造した。

無色油状物；IR(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)：3050, 2990, 2945, 2820, 2730, 1725, 1695, 1640, 1290, 1255cm<sup>-1</sup>； $R_f = 0.34$ （ヘキサン／酢酸エチル = 3 : 2）

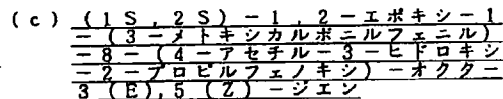
ビルフェノキシ) - オクタ - 3(E), 5(Z) - ジエン - 2 - イル - 7 - チオ - 4 - オキソ - 4H - 1 - ベンゾピラン - 2 - カルボン酸メチルエステルから例2と同様にして標題の化合物を製造した。

淡褐色粉末 $m.p.$  181°（分解）； $[\alpha]_D^{20}$ （メタノール、0.15%）= 32.0 ± 6.7°；UV（メタノール）： $\lambda_{\max}(\epsilon) = 222(51600), 232/\text{sh}, 267(24160), 284(22940), 320/\text{sh}, 400/\text{sh}$



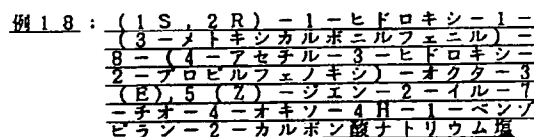
(1S, 2S) - 1, 2 - エポキシ - 1 - (3 - メトキシカルボニルフェニル) - 8 - (4 - アセチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - プロピルフェノキシ) - オクタ - 3(E), 5(Z) - ジエンから例1と同様にして標題の化合物を製造した。

$m.p.$  77~78°（無色粉末）； $[\alpha]_D^{20}$ （メタノール、0.15%）= -52.7 ± 6.7°；UV（メタノール）：



前記(b)の対応するエポキシアルデヒドから例1(d)と同様にして、標題の化合物を製造した。

淡黄色油状物； $R_f = 0.54$ （ヘキサン／酢酸エチル = 3 : 2）



例17の対応するメチルエステルから例2と同様にして、標題の化合物を製造した。

ベージュ色の粉末； $m.p.$  174~176°； $[\alpha]_D^{20}$ （メタノール、0.155%）= -80.6 ± 6.5°；UV（メタノール）： $\lambda_{\max}(\epsilon) = 223(59300), 235/\text{sh}, 267(27300), 284(24800), 321(16200)$

特開平1-299283 (22)

例 19:  $(1R, 2S) - 1 - \text{ヒドロキシ} - 1 - (3 - \text{メトキシカルボニルフェニル}) - 6 - (4 - \text{アセチル} - 3 - \text{ヒドロキシ} - 2 - \text{プロピルフェノキシ}) - \text{ヘキサ} - 3 (Z) - \text{エン}$  から例 1 と同様にして、標題の化合物を製造した。

(1R, 2R) - 1, 2 - エポキシ - 1 - (3 - メトキシカルボニルフェニル) - 6 - (4 - アセチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - プロピルフェノキシ) - ヘキサ - 3 (Z) - エン から例 1 と同様にして、標題の化合物を製造した。

無色油状物;  $[\alpha]_D^{20}$  (メタノール, 0.11%) =  $24.5 \pm 9.1^\circ$ ;

UV (メタノール):  $\lambda_{max} (\epsilon) = 270 (22400), 322 (12000)$

出発原料は、例えば、以下のように製造される。

(a)  $(2S, 3R) - 2, 3 - \text{エポキシ} - 3 - (3 - \text{メトキシカルボニルフェニル}) - \text{プロパノール}$

(2R, 3R) - 2, 3 - エポキシ - 3 - (3 - メトキシカルボニルフェニル) - プロパノール から例 5 (a) と同様にして、標題の化合物を製造した。

トキシカルボニルフェニル) - 6 - (4 - アセチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - プロピルフェノキシ) - ヘキサ - 3 (Z) - エン - 2 - イル - 7 - チオ - 4 - オキソ - 4 H - 1 - ベンゾピランカルボン酸メチルエステル 0.5 g 溶液を、0.2 N の水酸化ナトリウム溶液 7.5 ml とアルゴン下、室温で 40 時間攪拌し、次いで蒸発濃縮した。この残渣を、メタノール/水 (3 : 1) を用いる Lichroprep® RP-8 (Marck) でクロマト処理して精製し、画分 2 ~ 5 から標題の化合物 B を得、画分 8 ~ 12 から標題の化合物 A を得た。

化合物 A:

(分解);  $[\alpha]_D^{20}$  (メタノール, 0.12%) =  $22.5 \pm 8.3^\circ$ ;

UV (メタノール):  $\lambda_{max} (\epsilon) = 268 (26200), 286 (29220), 325 / sh$

化合物 B:

m.p.  $262 \sim 264^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{20}$  (メタノール 0.105%) =  $17.1 \pm 9.5^\circ$ ; UV (メタノール):  $\lambda_{max} (\epsilon) = 268 (19680), 284 (19060), 325 / sh$

淡黄色油状物; IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 2950, 2820, 1725, 1590, 1430, 1290, 1255  $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f = 0.33$  (ヘキサン/酢酸エチル = 3 : 2)

(b)  $(1R, 2R) - 1, 2 - \text{エポキシ} - 1 - (3 - \text{メトキシカルボニルフェニル}) - 6 - (4 - \text{アセチル} - 3 - \text{ヒドロキシ} - 2 - \text{プロピルフェノキシ}) - \text{ヘキサ} - 3 (Z) - \text{エン}$

前記 (a) の対応するエポキシアルデヒドから例 1 (d) と同様にして、標題の化合物を製造した。

淡黄色油状物;  $R_f = 0.39$  (ヘキサン/酢酸エチル = 3 : 2)

例 20:  $(1R, 2S) - 1 - \text{ヒドロキシ} - 1 - (3 - \text{メトキシカルボニルフェニル}) - 6 - (4 - \text{アセチル} - 3 - \text{ヒドロキシ} - 2 - \text{プロピルフェノキシ}) - \text{ヘキサ} - 3 (Z) - \text{エン} - 2 - \text{イル} - 7 - \text{チオ} - 4 - \text{オキソ} - 4 H - 1 - \text{ベンゾピラン} - 2 - \text{カルボン酸ナトリウム塩 (A) および } (1R, 2S) - 1 - \text{ヒドロキシ} - 1 - (3 - \text{カルボキシフェニル}) - 6 - (4 - \text{アセチル} - 3 - \text{ヒドロキシ} - 2 - \text{プロピルフェノキシ}) - \text{ヘキサ} - 3 (Z) - \text{エン} - 2 - \text{イル} - 7 - \text{チオ} - 4 - \text{オキソ} - 4 H - 1 - \text{ベンゾピラン} - 2 - \text{カルボン酸ナトリウム塩}$

テトラヒドロフラン 20 ml 中の例 19 に従う、 $(1R, 2S) - 1 - \text{ヒドロキシ} - 1 - (3 - \text{メ}$

例 21:  $(1S, 2R) - 1 - \text{ヒドロキシ} - 1 - (3 - \text{メトキシカルボニルフェニル}) - 6 - (4 - \text{アセチル} - 3 - \text{ヒドロキシ} - 2 - \text{プロピルフェノキシ}) - \text{ヘキサ} - 3 (Z) - \text{エン} - 2 - \text{イル} - 7 - \text{チオ} - 4 - \text{オキソ} - 4 H - 1 - \text{ベンゾピラン} - 2 - \text{カルボン酸メチルエステル}$

(1S; 2S) - 1, 2 - エポキシ - 1 - (3 - カルボキシメチルフェニル) - 6 - (4 - アセチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - プロピルフェノキシ) - ヘキサ - 3 (Z) - エン から例 1 と同様にして、標題の化合物を製造した。

冷凍器中で固化する無色油状物; m.p.  $90 \sim 91^\circ$ ;

$[\alpha]_D^{20} = -41.5 \pm 7.7^\circ$  (0.13% メタノール);

UV (メタノール):  $\lambda_{max} (\epsilon) = 271 (25120), 322 (13280)$

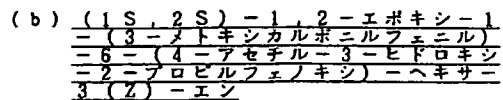
出発原料は、例えば、次のように製造される。

(a)  $(2R, 3S) - 2, 3 - \text{エポキシ} - 3 - (3 - \text{メトキシカルボニルフェニル}) - \text{プロパノール}$

(2S, 3S) - 2, 3 - エポキシ - 3 - (3 - メトキシカルボニルフェニル) - プロパノール から例 5 と同様に標題の化合物を製造した。

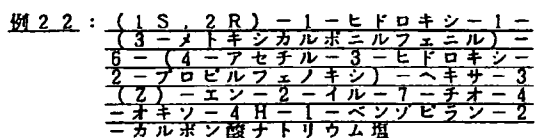
無色油状物; IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 2910, 2780, 1705,

1590, 1570, 1415, 1270, 1235 $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f = 0.36$   
(ヘキサン/酢酸エチル = 3 : 2)



前記(a)の対応するエポキシアルデヒドから例1(d)と同様に標題の化合物を製造した。

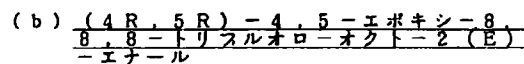
無色油状物; より詳細な特性付は行っていない。



例2.1の対応するメチルエステルから例2.1と同様に標題の化合物を製造した。

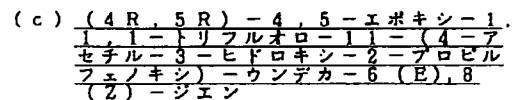
固体粉末; m.p. 208~210°;  $[\alpha]_D^{20}$  (メタノール, 0.12%) = -41.7 $\pm$ 8.3°; UV (メタノール):  $\lambda_{max}(\epsilon) = 268(21060), 285(21540), 325/sh$

2890, 2830, 1125 $\text{cm}^{-1}$



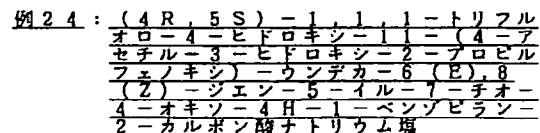
前記(a)の対応する化合物から例1(b)と同様に標題の化合物を製造した。

淡黄色油状物; IR( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 3050, 2980, 2930, 2820, 2730, 1695, 1645, 1450, 1150, 1100 $\text{cm}^{-1}$ ;  $R_f = 0.41$  (ヘキサン/酢酸エチル = 3 : 2)

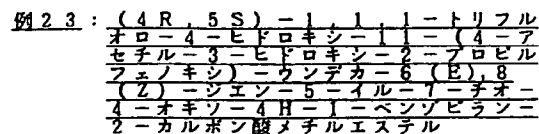


前記(b)のエポキシアルデヒドから例1(d)と同様に標題の化合物を製造した。

淡黄色油状物;  $R_f = 0.48$  (ヘキサン/酢酸エチル = 3 : 2)



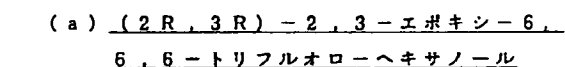
例2.3の対応するメチルエステルから例2.1と同様に



(4R, 5R) - 4, 5-エポキシ-1, 1, 1-トリフルオロ-1, 1-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ)-ウンデカ-6-(E), 8-(Z)-ジエンから例1と同様に標題の化合物を製造した。

m.p. 64~66°,  $[\alpha]_D^{20}$  (メタノール, 0.15%) = 147.3 $\pm$ 6.7°, UV (メタノール):  $\lambda_{max}(\epsilon) = 220(48960), 270(28500), 283/sh, 325(13400)$

出発原料は、例えば、次のように製造される。

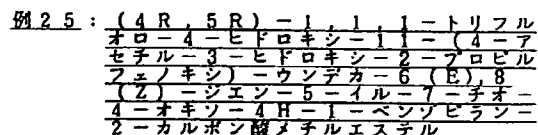


6, 6-トリフルオロヘキサ-2-(E)-エノールから例1(a)と同様に標題の化合物を製造した。

無色油状物;  $[\alpha]_D^{20}$  (クロロホルム, 0.17%) = 35.9 $\pm$ 5.9°; IR( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 3550, 3420, 2950,

様に標題の化合物を製造した。

ページ色粉末; m.p. 198~200°;  $[\alpha]_D^{20}$  (メタノール, 0.15%) = 127.3 $\pm$ 6.7°; UV (メタノール):  $\lambda_{max}(\epsilon) = 221(48820), 230/sh, 267(25440), 285(23080), 322/sh$



(4S, 5S) - 4, 5-エポキシ-1, 1, 1-トリフルオロ-1, 1-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ)-ウンデカ-6-(E), 8-(Z)-ジエンから例1と同様に標題の化合物を製造した。

m.p. 69~71°;  $[\alpha]_D^{20} = -153.3\pm 6.7^\circ$  (メタノール, 0.15%);

UV (メタノール):  $\lambda_{max}(\epsilon) = 220(49560), 235/sh, 270(29220), 285/sh, 325(12990)$

出発原料は、例えば、次のように製造される。



(a) (2S, 3S) - 2, 3-エポキシ-6, 6-トリフルオロヘキサノール

L (+) - 酒石酸ジエチルエステルを使用して、6, 6, 6-トリフルオロヘキサ-2 (E) - エノールから例 1 (a) と同様に標題の化合物を製造した。

無色油状物;  $[\alpha]_D^{20}$  (クロロホルム, 0.17%) =  $-25.9 \pm 5.9^\circ$ ; IR(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 3550, 3430, 2940, 2880, 2830, 1125 cm<sup>-1</sup>

(b) (4S, 5S) - 4, 5-エポキシ-8, 8-トリフルオロオクト-2 (E) - エナール

前記 (a) の対応するエポキシアルコールから例 1 (b) と同様に標題の化合物を製造した。  
淡黄色油状物; IR(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 3050, 2990, 2930, 2820, 2730, 1695, 1645, 1450, 1150, 1100 cm<sup>-1</sup>; R<sub>f</sub> = 0.36 (ヘキサノール/酢酸エチル = 3 : 2)

(c) (4S, 5S) - 4, 5-エポキシ-1, 1, 1-トリフルオロ-9 - (4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ) - ノン-6 (Z) - エン

前記 (b) の対応するエポキシアルデヒドから

造した。

無色粘性油状物; IR(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 3530, 2920, 2890, 2820, 1720, 1640, 1605, 1585 cm<sup>-1</sup>

出発原料は、例えば、次のように製造される。

(a) (2S, 3R) - 2, 3-エポキシ-6, 6-トリフルオロヘキサノール

(2R, 3R) - 2, 3-エポキシ-6, 6, 6-トリフルオロヘキサノールから例 5 (a) と同様に標題の化合物を製造した。

無色油状物; 沸点 (b.p.) 80~81° / 26 mbar.;  $[\alpha]_D^{20}$  (クロロホルム, 0.15%) =  $-10.7 \pm 6.7^\circ$

(b) (4R, 5R) - 4, 5-エポキシ-1, 1, 1-トリフルオロ-9 - (4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ) - ノン-6 (Z) - エン

前記 (a) のエポキシアルデヒドから例 1 (d) と同様に標題の化合物を製造した。

淡黄色油状物

例 1 (d) と同様に標題の化合物を製造した。

淡黄色油状物

例 2 6: (4S, 5R) - 1, 1, 1-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-9 - (4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ) - ノン-6 (Z) - エン  
4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸ナトリウム塩

例 2 5 の対応するメチルエステルから例 2 と同様に標題の化合物を製造した。

ベージュ色粉末; m.p. 201~203°;  $[\alpha]_D^{20}$  (メタノール, 0.15%) =  $-117.3 \pm 6.7^\circ$ ;

UV (メタノール):  $\lambda_{max}(\epsilon)$  = 222(48320), 233/sh, 267(26440), 285(24440), 330/sh

例 2 7: (4R, 5S) - 1, 1, 1-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-9 - (4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ) - ノン-6 (Z) - エン  
4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸メチルエステル

(4R, 5R) - 4, 5-エポキシ-1, 1, 1-トリフルオロ-9 - (4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ) - ノン-6 (Z) - エンから例 1 と同様に標題の化合物を製造した。

例 2 8: (4R, 5S) - 1, 1, 1-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-9 - (4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ) - ノン-6 (Z) - エン  
4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸ナトリウム塩

例 2 7 の対応するメチルエステルから例 2 と同様に標題の化合物を製造した。

淡黄色粉末; m.p. 204~206°;  $[\alpha]_D^{20}$  (メタノール, 0.15%) =  $42.7 \pm 6.7^\circ$ ;

UV (メタノール):  $\lambda_{max}(\epsilon)$  = 218(36920), 268(20280), 285(20180), 325/sh

出発原料は、例えば、次のようにして製造される。

(a) 5 - (4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ) - ベンチルプロミド

5 - (4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ) - ベンチルプロミドから例 1 (c) と同様に標題の化合物を製造した。

無色結晶; m.p. 82~85°

(b)  $(2S, 3R) - 2, 3 - \text{エポキシヘ}$   
ブタノール

$(2S, 3R) - 2, 3 - \text{エポキシヘブタノール}$ から例5(a)と同様に標題の化合物を製造した。

$[\alpha]_D^{20} = -99.4 \pm 0.1^\circ$

(c)  $(5R, 6R) - 5, 6 - \text{エポキシ}$   
 $\frac{1}{2} - (4 - \text{アセチル} - 3 - \text{ヒドロキシ} - 2 - \text{プロピルフェノキシ}) - \text{ドデカ}$   
 $\frac{7}{1} (Z) - \text{エン}$

前記(a)のエポキシアルデヒドから例1(d)と同様に標題の化合物を製造した。

淡黄色油状物

例3.0:  $(5R, 6S) - 5 - \text{ヒドロキシ} - 1, 2 -$   
 $\frac{1}{2} - (4 - \text{アセチル} - 3 - \text{ヒドロキシ} - 2 - \text{プロピルフェノキシ}) - \text{ドデカ}$   
 $\frac{7}{1} (Z) - \text{エン} - 6 - \text{イル} - 7 - \text{チオ} - 4 -$   
 $\frac{1}{2} - \text{オキソ} - 4H - 1 - \text{ベンゾピラン} - 2 -$   
 $\frac{1}{2} - \text{カルボン酸ナトリウム塩}$

例2.9の対応するメチルエステルから例2と同様に標題の化合物を製造した。

n.p.  $192 \sim 194^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{20}$  (メタノール, 0.125

%)  $= +5.6 \pm 8.0^\circ$ ; UV (メタノール):

$\lambda_{max} (\epsilon) = 218(38000), 268(22040), 285$

(b)  $(5S, 6S) - 5, 6 - \text{エポキシ}$   
 $\frac{1}{2} - (4 - \text{アセチル} - 3 - \text{ヒドロキシ} - 2 - \text{プロピルフェノキシ}) - \text{ドデカ}$   
 $\frac{7}{1} (Z) - \text{エン}$

前記(a)のエポキシアルデヒドから例1(d)と同様に標題の化合物を製造した。

淡黄色油状物;  $R_f = 0.42$  (ヘキサン/酢酸エチル = 3:2)

例3.2:  $(5S, 6R) - 5 - \text{ヒドロキシ} - 1, 2 -$   
 $\frac{1}{2} - (4 - \text{アセチル} - 3 - \text{ヒドロキシ} - 2 - \text{プロピルフェノキシ}) - \text{ドデカ}$   
 $\frac{7}{1} (Z) - \text{エン} - 6 - \text{イル} - 7 - \text{チオ} - 4 -$   
 $\frac{1}{2} - \text{オキソ} - 4H - 1 - \text{ベンゾピラン} - 2 -$   
 $\frac{1}{2} - \text{カルボン酸ナトリウム塩}$

例3.1の対応するメチルエステルから例2と同様に標題の化合物を製造した。

n.p.  $192 \sim 194^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{20}$  (メタノール, 0.145 % )  $= 0 \pm 6.9^\circ$ ;

UV (メタノール):  $\lambda_{max} (\epsilon) = 218(37060), 268$

(21760), 286(20520), 325sh

(21120), 325sh

例3.1:  $(5R, 6R) - 5 - \text{ヒドロキシ} - 1, 2 -$   
 $\frac{1}{2} - (4 - \text{アセチル} - 3 - \text{ヒドロキシ} - 2 - \text{プロピルフェノキシ}) - \text{ドデカ}$   
 $\frac{7}{1} (Z) - \text{エン} - 6 - \text{イル} - 7 - \text{チオ} - 4 -$   
 $\frac{1}{2} - \text{オキソ} - 4H - 1 - \text{ベンゾピラン} - 2 -$   
 $\frac{1}{2} - \text{カルボン酸メチルエステル}$

$(5S, 6S) - 5, 6 - \text{エポキシ} - 1, 2 -$

$(4 - \text{アセチル} - 3 - \text{ヒドロキシ} - 3 - \text{プロピルフェノキシ}) - \text{ドデカ} - 7 (Z) - \text{エン}$ から例1と同様に標題の化合物を製造した。

淡黄色油状物;  $R_f = 0.41$  (ヘキサン/酢酸エチル = 1:1)

出発原料は、例えば、次のように製造される。

(a)  $(2R, 3S) - 2, 3 - \text{エポキシヘ}$   
ブタノール

$(2S, 3S) - 2, 3 - \text{エポキシヘブタノール}$ から例5(a)と同様に標題の化合物を製造した。

$[\alpha]_D^{20} = +104.3 \pm 0.4^\circ$

例3.3:  $(4R, 5S) - 1, 1, 1 - \text{トリフル}$   
 $\frac{1}{2} - \text{オロ} - 4 - \text{ヒドロキシ} - 1, 1 - (4 - \text{アセチル} - 3 - \text{ヒドロキシ} - 2 - \text{プロピルフェノキシ}) - \text{ウンデカ}$   
 $\frac{6}{1} (Z) - \text{エン} - 5 - \text{イル} - 7 - \text{チオ} - 4 - \text{オキソ} - 4H - 1 - \text{ベンゾピラン} - 2 - \text{カルボン酸メチルエステル}$

$(4R, 5R) - 4, 5 - \text{エポキシ} - 1, 1, 1 - \text{トリフルオロ} - 1, 1 - (4 - \text{アセチル} - 3 - \text{ヒドロキシ} - 2 - \text{プロピルフェノキシ}) - \text{ウンデカ} - 6 (Z) - \text{エン}$ から例1と同様に標題の化合物を製造した。

淡黄色油状物;  $R_f = 0.47$  (ヘキサン/酢酸エチル = 1:1)

出発原料は、例えば、 $(2S, 3R) - 2, 3 - \text{エポキシ} - 6, 6, 6 - \text{トリフルオロヘキサノール}$ から例1(d)と同様に製造された。

淡黄色油状物

例3.4:  $(4R, 5S) - 1, 1, 1 - \text{トリフル}$   
 $\frac{1}{2} - \text{オロ} - 4 - \text{ヒドロキシ} - 1, 1 - (4 - \text{アセチル} - 3 - \text{ヒドロキシ} - 2 - \text{プロピルフェノキシ}) - \text{ウンデカ} - 6 (Z) - \text{エン} - 5 - \text{イル} - 7 - \text{チオ} - 4 - \text{オキソ} - 4H - 1 - \text{ベンゾピラン} - 2 - \text{カルボン酸ナトリウム塩}$

例3.3の対応するメチルエステルから例2と同

様に標題の化合物を製造した。

m.p. 193~195°;  $[\alpha]_D^{20}$  (メタノール、0.135%) = +16.3±7.4°; UV (メタノール):  $\lambda_{max}(\epsilon)$  = 218(37380), 267(21380), 286(21020), 325 / sh

例 3.5:  $\frac{(5R, 6S) - 5 - \text{ヒドロキシ} - 10 - (4 - \text{アセチル} - 3 - \text{ヒドロキシ} - 2 - \text{プロピルフェノキシ}) - \text{デカ} - 7 (Z) - \text{エン} - 6 - \text{イル} - 7 - \text{チオ} - 4 - \text{オキソ} - 4H - 1 - \text{ベンゾピラン} - 2 - \text{カルボン酸メチルエステル}}$

(5R, 6R) - 5, 6 - エポキシ - 10 - (4 - アセチル - 3 - ヒドロキシ - 3 - プロピルフェノキシ) - デカ - 7 (Z) - エンから例 1 と同様に標題の化合物を製造した。

淡黄色油状物;  $[\alpha]_D^{20}$  (メタノール、0.135%) = +48.9±7.4°;

UV (メタノール):  $\lambda_{max}(\epsilon)$  = 216(38140), 271(24040), 285sh, 322(12700)

例 3.6:  $\frac{(5R, 6S) - 5 - \text{ヒドロキシ} - 10 - (4 - \text{アセチル} - 3 - \text{ヒドロキシ} - 2 - \text{プロピルフェノキシ}) - \text{デカ} - 7 (Z) - \text{エン} - 6 - \text{イル} - 7 - \text{チオ} - 4 - \text{オキソ} - 4H - 1 - \text{ベンゾピラン} - 2 - \text{カルボン酸}}}$

例 3.5 の対応するメチルエステルから例 2 と同

チル = 7 : 3)

例 3.8:  $\frac{(5S, 6R) - 5 - \text{ヒドロキシ} - 10 - (4 - \text{アセチル} - 3 - \text{ヒドロキシ} - 2 - \text{プロピルフェノキシ}) - \text{デカ} - 7 (Z) - \text{エン} - 6 - \text{イル} - 7 - \text{チオ} - 4 - \text{オキソ} - 4H - 1 - \text{ベンゾピラン} - 2 - \text{カルボン酸ナトリウム塩}}}$

例 3.7 の対応するメチルエステルから例 2 と同様に標題の化合物を製造した。

m.p. 224~226°;  $[\alpha]_D^{20}$  (メタノール、0.145%) = -29.0±6.9°; UV (メタノール):  $\lambda_{max}(\epsilon)$  = 219(38760), 268(21880), 285(21260), 325sh

例 3.9:  $\frac{(5S, 6R) - 5 - \text{ヒドロキシ} - 10 - (4 - \text{アセチル} - 3 - \text{ヒドロキシ} - 2 - \text{プロピルフェノキシ}) - \text{デカ} - 7 (Z) - \text{エン} - 6 - \text{イル} - 7 - \text{チオ} - 4 - \text{オキソ} - 4H - 1 - \text{ベンゾピラン} - 2 - \text{カルボン酸} - 0.20g \text{ 溶液を、ベンゼンスルホンアミド } 60mg, 4 - \text{ジメチ}$

塩化メチレン 10 ml の (5S, 6R) - 5 - ヒドロキシ - 10 - (4 - アセチル - 3 - ヒドロキシ - 3 - プロピルフェノキシ) - デカ - 7 (Z) - エン - 6 - イル - 7 - チオ - 4 - オキソ - 4H - 1 - ベンゾピラン - 2 - カルボン酸 0.20 g 溶液を、ベンゼンスルホンアミド 60 mg、4 - ジメチ

様に標題の化合物を製造し、次いで塩酸により遊離の酸に転化した。

m.p. 58~60°;  $[\alpha]_D^{20}$  (メタノール、0.130%) = +36.2±7.7°;

UV (メタノール):  $\lambda_{max}(\epsilon)$  = 218(35240), 269(20760), 283(19800), 330sh

例 3.7:  $\frac{(5S, 6R) - 5 - \text{ヒドロキシ} - 10 - (4 - \text{アセチル} - 3 - \text{ヒドロキシ} - 2 - \text{プロピルフェノキシ}) - \text{デカ} - 7 (Z) - \text{エン} - 6 - \text{イル} - 7 - \text{チオ} - 4 - \text{オキソ} - 4H - 1 - \text{ベンゾピラン} - 2 - \text{カルボン酸メチルエステル}}$

(5S, 6S) - 5, 6 - エポキシ - 10 - (4 - アセチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - プロピルフェノキシ) - デカ - 7 (Z) - エンから例 1 と同様に標題の化合物を製造した。

淡黄色油状物;  $[\alpha]_D^{20}$  (メタノール、0.115%) = -50.4±8.7°; UV (メタノール):  $\lambda_{max}(\epsilon)$  = 217(38000), 271(24100), 285sh, 321(12800)

出発原料は、例えば、(2R, 3S) - 2, 3 - エポキシ - ヘプタナールから例 1 (d) と同様に製造された。

淡褐色油状物;  $R_f$  = 0.52 (ヘキサン/酢酸エ

ルアミノピリジン 4.4 mg および N - エチル - N' - (3 - ジメチルアミノプロピル) - カルボジイミド塩酸塩 7.0 mg と、アルゴン下、室温で 24 時間攪拌した。得られた溶液を塩化メチレン 30 ml で希釈し、1 N の塩酸で 2 度、次いでブラインで 2 度洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥した後蒸発濃縮した。残渣を、塩化メチレン/メタノール (9 : 1) を用いるシリカゲルでクロマト処理して標題の化合物を得た。

m.p. 140~142°

例 4.0:  $\frac{(4RS, 5SR) - 4, 5 - \text{エポキシ} - 1 - \text{メトキシカルボニル} - 4 - \text{ヒドロキシ} - 9 - (4 - \text{アセチル} - 3 - \text{ヒドロキシ} - 2 - \text{プロピルフェノキシ}) - \text{ノン} - 6 (Z) - \text{エン} - 5 - \text{イル} - 7 - \text{チオ} - 4 - \text{オキソ} - 4H - 1 - \text{ベンゾピラン} - 2 - \text{カルボン酸メチルエステル}}$

(4RS, 5SR) - 4, 5 - エポキシ - 1 - メトキシカルボニル - 9 - (4 - アセチル - 3 - ヒドロキシ - 3 - プロピルフェノキシ) - ノン - 6 (Z) - エンから例 1 と同様に標題の化合物を製造した。

無色油状物;  $[\alpha]_D^{20}$  (メタノール、0.125%)

$= 0.0 \pm 8.0^\circ$  ;

UV(メタノール):  $\lambda_{max}(\epsilon) = 270(24000), 340(13200)$

出発原料は、例えば、5, 6-エポキシ-6-ホルミルヘキサノ酸メチルエステルから例1(d)と同様に製造された。

淡黄色油状物;  $R_f = 0.35$  (ヘキサノール/酢酸エチル = 3:2)

例4.1:  $(4R, 5S) - 1$ -カルボキシ-4-ヒドロキシ-9-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ)-ノン-6(2)-エン-5-イル-7-チオ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸ナトリウム塩

アルゴン下でテトラヒドロフラン15 mlに例4.0のメチルエステル0.24 gを溶解し、0.2 Nの水酸化ナトリウム溶液3.8 mlを添加し、この混合物を室温で20時間攪拌した。蒸発濃縮、「逆相」シリカゲルカラム(例えば、Merck Lichroprep® RP-8)によりメタノール/水(7:3)を用いるクロマトグラフィーによる精製をして標題の化合物を得た。

m.p. 248~250° (分解); UV(メタノール):

ロピルフェノキシ)-ベンチルトリフェニルホスホニウムブロマイド(例2.9(a))と(4R, 5R)-4, 5-エポキシ-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ペンタ-2(E)-エナール(例1(b))から例1(d)と同様に標題の化合物を製造した。

淡褐色油状物;  $[\alpha]_D^{25}(\text{CHCl}_3, 0.224\%) = 70.8 \pm 10^\circ$ ;  $R_f = 0.50$  (ヘキサノール/酢酸エチル = 1:1); IR( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 2960, 2930, 2865, 1735, 1625, 1330, 1125  $\text{cm}^{-1}$ .

例4.3:  $(1R, 2S) - 1$ -ヒドロキシ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-10-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ)-デカ-3(E), 5(Z)-ジエン-2-イル-7-チオ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸

対応するメチルエステル(例4.2)から例2と同様に標題の化合物を製造した。

m.p. 217~219°;  $[\alpha]_D^{25}(\text{メタノール}, 0.160\%) = 145.6 \pm 6.3^\circ$ ;

UV(メタノール):  $\lambda_{max}(\epsilon) = 220(50480), 230(\text{sh}), 267(26240), 284(23000), 320(\text{sh})$

$\lambda_{max}(\epsilon) = 218(33900), 268(18580), 284(18240), 330(\text{sh})$

例4.2:  $(1R, 2S) - 1$ -ヒドロキシ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-10-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ)-デカ-3(E), 5(Z)-ジエン-2-イル-7-チオ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸メチルエステル

(1R, 2R)-1, 2-エポキシ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-10-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ)-デカ-3(E), 5(Z)-ジエンから例1と同様に標題の化合物を製造した。

淡黄色油状物;  $[\alpha]_D^{25}(\text{CHCl}_3, 0.363\%) = 46.6 \pm 2.8^\circ$ ;

UV( $\text{CHCl}_3$ ):  $\lambda_{max}(\epsilon) = 270(26500), 285(24240), 322(15200)$

出発原料は、例えば、次のように製造される。

(a)  $(1R, 2R) - 1, 2$ -エポキシ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-10-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ)-デカ-3(E), 5(Z)-ジエン

5-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロ

例4.4:  $(1R, 2S) - 1$ -ヒドロキシ-1-(3-メチルフェニル)-10-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ)-デカ-3(E), 5(Z)-ジエン-2-イル-7-チオ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸メチルエステル

(1R, 2R)-1, 2-エポキシ-1-(3-メチルフェニル)-10-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ)-デカ-3(E), 5(Z)-ジエンから例1と同様に標題の化合物を製造した。

m.p. 59~60°;  $[\alpha]_D^{25}(\text{CHCl}_3, 0.163\%) = 31.9 \pm 6.1^\circ$ ; UV( $\text{CHCl}_3$ ):  $\lambda_{max}(\epsilon) = 241(31420), 286(23060)$

出発原料は、例えば、次のように製造される。

(a)  $(1R, 2R) - 1, 2$ -エポキシ-1-(3-メチルフェニル)-10-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ)-デカ-3(E), 5(Z)-ジエン

5-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ)-ベンチルトリフェニルホスホニウムブロマイド(例2.9a)と(4R, 5R)-4, 5-エポキシ-5-(3-メチルフェニル)

ーベントー2 (E)ーエナール (例9 b) から例1 (d) と同様に標題の化合物を製造した。

淡黄色油状物:  $[\alpha]_D^{20}(\text{CHCl}_3, 0.273\%) = 118.7 \pm 3.7^\circ$ ;  $R_f = 0.62$  (ヘキサン/酢酸エチル = 3:2)

例4.5:  $(1R, 2S) - 1 - \text{ヒドロキシ} - 1 - (3 - \text{メチルフェニル}) - 10 - (4 - \text{アセチル} - 3 - \text{ヒドロキシ} - 2 - \text{プロピルフェノキシ}) - \text{デカ} - 3 (E), 5 (Z) - \text{ジエン} - 2 - \text{イル} - 7 - \text{チオ} - 4 - \text{オキソ} - 4 \text{H} - 1 - \text{ベンゾピラン} - 2 - \text{カルボン酸ナトリウム塩}$

対応するメチルエステル (例4.4) から例2と同様に標題の化合物を製造した。

m.p.  $208 \sim 210^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{20}$  (メタノール, 0.30%) =  $50.7 \pm 3.3^\circ$ ;

UV (メタノール):  $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 219(52420), 230(\text{sh}), 267(26620), 285(23520), 325(\text{sh})$

例4.6:  $(1S, 2R) - 1 - \text{ヒドロキシ} - 1 - (3 - \text{トリフルオロメチルフェニル}) - 10 - (4 - \text{アセチル} - 3 - \text{ヒドロキシ} - 2 - \text{プロピルフェノキシ}) - \text{デカ} - 3 (E), 5 (Z) - \text{ジエン} - 2 - \text{イル} - 7 - \text{チオ} - 4 - \text{オキソ} - 4 \text{H} - 1 - \text{ベンゾピラン} - 2 - \text{カルボン酸メチルエステル}$

(1S, 2S) - 1, 2 - エポキシ - 1 - (3

1730, 1625, 1330, 1130  $\text{cm}^{-1}$

例4.7:  $(1S, 2R) - 1 - \text{ヒドロキシ} - 1 - (3 - \text{トリフルオロメチルフェニル}) - 10 - (4 - \text{アセチル} - 3 - \text{ヒドロキシ} - 2 - \text{プロピルフェノキシ}) - \text{デカ} - 3 (E), 5 (Z) - \text{ジエン} - 2 - \text{イル} - 7 - \text{チオ} - 4 - \text{オキソ} - 4 \text{H} - 1 - \text{ベンゾピラン} - 2 - \text{カルボン酸ナトリウム塩}$

対応するメチルエステル (例4.6) から例2と同様に標題の化合物を製造した。

m.p.  $168 \sim 170^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{20}$  (メタノール, 0.150%) =  $-66.7 \pm 6.7^\circ$ ;

UV (メタノール):  $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 220(49640), 230(\text{sh}), 266(25640), 285(22140), 320(\text{sh})$

例4.8:  $(1R, 2S) - 1 - \text{ヒドロキシ} - 1 - (3 - \text{トリフルオロメチルフェニル}) - 8 - (4 - \text{アセチル} - 3 - \text{ヒドロキシ} - 2 - (3, 3, 3 - \text{トリフルオロプロピル}) - \text{フェノキシ}) - \text{オクタ} - 3 (E), 5 (Z) - \text{ジエン} - 2 - \text{イル} - 7 - \text{チオ} - 4 - \text{オキソ} - 4 \text{H} - 1 - \text{ベンゾピラン} - 2 - \text{カルボン酸メチルエステル}$

(1R, 2R) - 1, 2 - エポキシ - 1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 8 - (4 - アセチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) - フェノキシ) - オクタ - 3 (E), 5 (Z) - ジエンから例1と同様に標題の

ートリフルオロメチルフェニル) - 10 - (4 - アセチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - プロピルフェノキシ) - デカ - 3 (E), 5 (Z) - ジエンから例1と同様に標題の化合物を製造した。

粘性の塊:  $R_f = 0.48$  (ヘキサン/酢酸エチル = 1:1)

出発原料は、例えば、次のように製造される。

(a)  $(1S, 2S) - 1, 2 - \text{エポキシ} - 1 - (3 - \text{トリフルオロメチルフェニル}) - 10 - (4 - \text{アセチル} - 3 - \text{ヒドロキシ} - 2 - \text{プロピルフェノキシ}) - \text{デカ} - 3 (E), 5 (Z) - \text{ジエン}$

5 - (4 - アセチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - プロピルフェノキシ) - ベンチルトリフェニルホスホニウムブロマイド (例2.9 (a)) と (4S, 5S) - 4, 5 - エポキシ - 5 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - ベントー2 (E) - エナール (例3 (b)) から例1 (d) と同様に標題の化合物を製造した。

淡黄色油状物:  $[\alpha]_D^{20}$  (クロロホルム, 0.454%) =  $-86.8 \pm 2.2^\circ$ ;  $R_f = 0.46$  (ヘキサン/酢酸エチル = 1:1), IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 2960, 2930,

化合物を製造した。

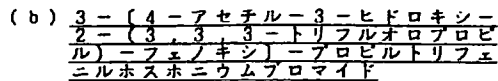
淡黄色油状物:  $R_f = 0.34$  (ヘキサン/酢酸エチル = 1:1)

出発原料は、例えば、次のように製造される。

(a)  $(1R, 2R) - 1, 2 - \text{エポキシ} - 1 - (3 - \text{トリフルオロメチルフェニル}) - 8 - (4 - \text{アセチル} - 3 - \text{ヒドロキシ} - 2 - (3, 3, 3 - \text{トリフルオロプロピル}) - \text{フェノキシ}) - \text{オクタ} - 3 (E), 5 (Z) - \text{ジエン}$

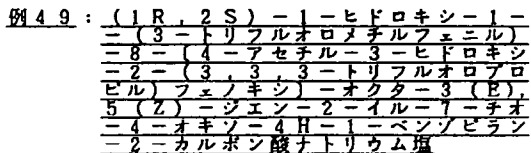
3 (4 - アセチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) - フェノキシ) - プロピルトリフェニルホスホニウムブロマイドと (4R, 5R) - 4, 5 - エポキシ - 5 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - ベントー2 (E) - エナール (例1 (b)) から例1 (d) と同様に標題の化合物を製造した。

淡黄色油状物:  $[\alpha]_D^{20}$  (クロロホルム, 0.406%) =  $-58.6 \pm 2.5^\circ$ ;  $R_f = 0.45$  (ヘキサン/酢酸エチル = 7:3), IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 2945, 1670, 1610, 1310, 1055  $\text{cm}^{-1}$



3-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-フェノキシ)-プロピルブロマイドから例1(c)と同様に標題の化合物を製造した。

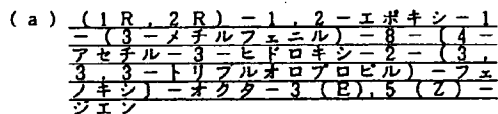
m.p. 184~185°



対応するメチルエステル(例4.8)から例2と同様に標題の化合物を製造した。

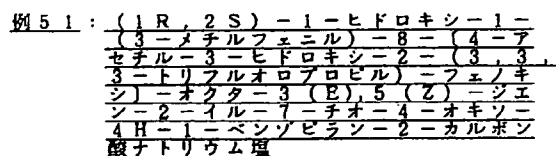
m.p. 238~240°;  $[\alpha]_D^{20}$  (メタノール, 0.150%) = 208 ± 6.6°;

UV (メタノール):  $\lambda_{max}(\epsilon) = 216(50040), 230(sh), 267(28960), 280(sh), 320(16020)$



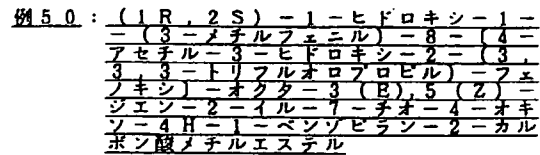
3-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-フェノキシ)-プロピルトリフェニルホスホニウムブロマイド(例4.8(b))と(4R,5R)-4,5-エポキシ-5-(3-メチルフェニル)-ベント-2(E)-エナール(例9(b))から例1(d)と同様に標題の化合物を製造した。

淡黄色油状物;  $R_f = 0.38$  (ヘキサン/酢酸エチル = 3:2)



対応するメチルエステル(例5.0)から例2と同様に標題の化合物を製造した。

m.p. 233~235°;  $[\alpha]_D^{20}$  (メタノール, 0.195



(1R,2R)-1,2-エポキシ-1-(3-メチルフェニル)-8-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-フェノキシ)-オクタ-3(E),5(Z)-ジエンから例1と同様に標題の化合物を製造した。

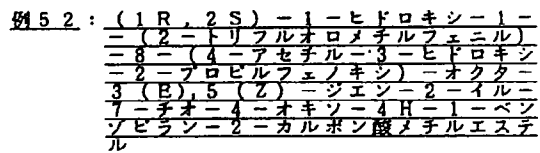
淡黄色粘性油状物;  $R_f = 0.41$  (ヘキサン/酢酸エチル = 1:1);  $[\alpha]_D^{20}$  (クロロホルム, 0.155%) = 32.3 ± 6.5°;

UV (クロロホルム):  $\lambda_{max}(\epsilon) = 271(32320), 318(16100)$

出発原料は、例えば、次のように製造される。

% = 69.7 ± 5.1°;

UV (メタノール):  $\lambda_{max}(\epsilon) = 218(52320), 230(sh), 267(29040), 280(sh), 320(16000)$

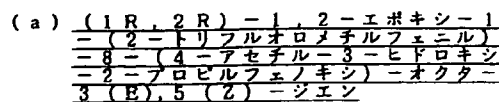


(1R,2R)-1,2-エポキシ-1-(2-トリフルオロメチルフェニル)-8-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ)-オクタ-3(E),5(Z)-ジエンから例1と同様に標題の化合物を製造した。

m.p. 66~68°;  $R_f = 0.23$  (ヘキサン/酢酸エチル = 3:2);  $[\alpha]_D^{20}$  (メタノール, 0.150%) = 22.0 ± 6.7°;

UV (メタノール):  $\lambda_{max}(\epsilon) = 216(50000), 238(sh), 271(27860), 285(sh), 324(13900)$

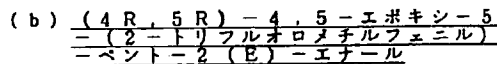
出発原料は、例えば、次のように製造される。



3 - (4 - アセチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - プロピルフェノキシ) - プロピルトリフェニルホスホニウムブロマイド (例1 (c)) と (4R, 5R) - 4, 5 - エポキシ - 5 - (2 - トリフルオロメチルフェニル) - ペント - 2 (E) - エナールから例1 (d) と同様に標題の化合物を製造した。

淡褐色油状物;  $[\alpha]_D^{20}$  (クロロホルム, 0.207%) =  $-5.8 \pm 4.8^\circ$ ;

$R_f$  = 0.25 (ヘキサン/酢酸エチル = 4 : 1)

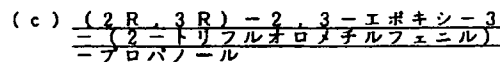


(2R, 3R) - 2, 3 - エポキシ - 3 - (2 - トリフルオロメチルフェニル) - プロパノールから例1 (b) と同様に標題の化合物を製造した。  
黄色結晶;  $R_f$  = 0.36 (ヘキサン/酢酸エチル = 4 : 1);  $[\alpha]_D^{20}$  (メタノール, 0.165%) =

$23.0 \pm 6.1^\circ$ ;

UV (メタノール):  $\lambda_{max}(\epsilon)$  = 216(14400),

235(17240)

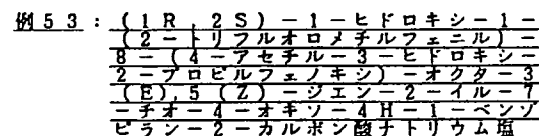


3 - (2 - トリフルオロメチルフェニル) - プロパノールから例1 (a) と同様に標題の化合物を製造した。

無色結晶;  $R_f$  = 0.38 (ヘキサン/酢酸エチル = 3 : 2);

IR(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 3600, 3050, 2990, 2920, 2870,

1610, 1585, 1320, 1170, 1125 cm<sup>-1</sup>

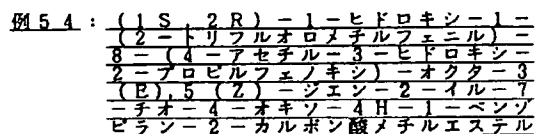


対応するメチルエステル (例52) から例2と同様に標題の化合物を製造した。

m.p. 155~157°;  $[\alpha]_D^{20}$  (メタノール, 0.180%) =  $12.8 \pm 5.6^\circ$ ;

UV (メタノール):  $\lambda_{max}(\epsilon)$  = 219(48400),

230(sh), 266(25480), 284(22540), 325(sh)



(1S, 2S) - 1, 2 - エポキシ - 1 - (2 - トリフルオロメチルフェニル) - 8 - (4 - アセチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - プロピルフェノキシ) - オクタ - 3 (E), 5 (Z) - ジエンから例1と同様に標題の化合物を製造した。

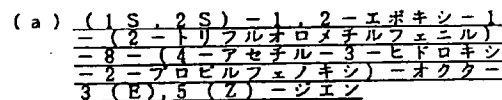
m.p. 71~73°;  $R_f$  = 0.25 (ヘキサン/酢酸エチル = 3 : 2);

$[\alpha]_D^{20}$  (メタノール, 0.170%) =  $-27.1 \pm 5.9^\circ$ ;

UV (メタノール):  $\lambda_{max}(\epsilon)$  = 216(51040),

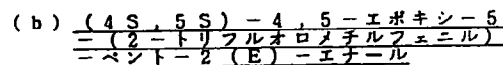
235(sh), 271(28140), 285(sh), 324(13500)

出発原料は、例えば、次のように製造された。



3 - (4 - アセチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - プロピルフェノキシ) - プロピルトリフェニルホスホニウムブロマイド (例1 (c)) と (4S, 5S) - 4, 5 - エポキシ - 5 - (2 - トリフルオロメチルフェニル) - ペント - 2 (E) - エナールから例1 (d) と同様に標題の化合物を製造した。

赤色油状物;  $[\alpha]_D^{20}$  (クロロホルム, 0.207%) =  $5.4 \pm 4.8^\circ$ ;  $R_f$  = 0.29 (ヘキサン/酢酸エチル = 4 : 1)

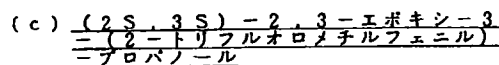


(2S, 3S) - 2, 3 - エポキシ - 3 - (2 - トリフルオロメチルフェニル) - プロパノールから例1 (b) と同様に標題の化合物を製造した。  
黄色結晶;  $R_f$  = 0.38 (ヘキサン/酢酸エチル = 4 : 1);  $[\alpha]_D^{20}$  (メタノール, 0.180%) =

-25.0±5.6° ;

UV (メタノール) :  $\lambda_{max}(\epsilon) = 215(13960)$ ,

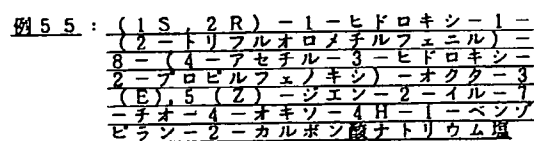
236(17060)



3 - (2 - トリフルオロメチルフェニル) - プ  
ロパ-2 (E) - エノールから例1 (a) と同様  
に標題の化合物を製造した。

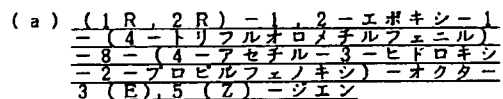
無色結晶 ;  $R_f = 0.35$  (ヘキサン/酢酸エチル =  
3 : 2) ;

IR(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) : 3600, 3050, 2990, 2920, 2870,  
1610, 1585, 1320, 1170, 1125cm<sup>-1</sup>



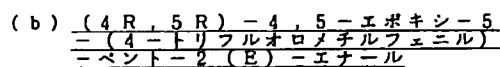
対応するメチルエステル (例5.4) から例2と  
同様に標題の化合物を製造した。

m.p. 182~184° ;  $[\alpha]_D^{20}$  (メタノール, 0.205  
%) = -16.6±4.9° ;



3 - (4 - アセチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - プ  
ロピルフェノキシ) - プロピルトリフェニルホス  
ホニウムブロマイド [例1 (c)] と (4R,  
5R) - 4, 5 - エポキシ - 5 - (4 - トリフル  
オロメチルフェニル) - ペント-2 (E) - エナ  
ールから例1 (d) と同様に標題の化合物を製造  
した。

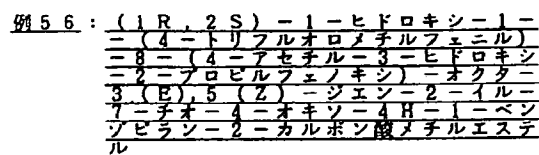
黄色油状物 ;  $[\alpha]_D^{20}$  (クロロホルム, 0.220%)  
= 6.5±4.5° ;  $R_f = 0.35$  (ヘキサン/酢酸エ  
チル = 4 : 1)



(2R, 3R) - 2, 3 - エポキシ - 3 - (4  
- トリフルオロメチルフェニル) - プロパノール  
から例1 (b) と同様に標題の化合物を製造した。  
黄色結晶 ; m.p. 67~70° ;  $R_f = 0.24$  (ヘキサン  
/酢酸エチル = 4 : 1) .  $[\alpha]_D^{20}$  (メタノール、

UV (メタノール) :  $\lambda_{max}(\epsilon) = 219(47680)$ ,

235(sh), 266(24960), 284(22100), 330(sh)



(1R, 2R) - 1, 2 - エポキシ - 1 - (4  
- トリフルオロメチルフェニル) - 8 - (4 - ア  
セチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - プロピルフェノキ  
シ) - オクタ-3 (E), 5 (Z) - ジエンから例  
1 と同様に標題の化合物を製造した。

m.p. 68~70° ;  $R_f = 0.16$  (ヘキサン/酢酸エチ  
ル = 3 : 2) ;  $[\alpha]_D^{20}$  (メタノール, 0.155%)  
= 110.3±6.5° ;

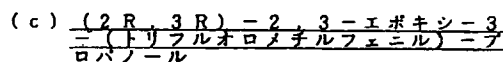
UV (メタノール) :  $\lambda_{max}(\epsilon) = 217(52880)$ ,

236(sh), 270(28880), 285(sh), 326(13700)

出発原料は、例えば、次のように製造される。

0.150%) = 171.3±6.7° ; UV (メタノール) :

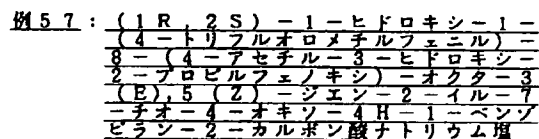
$\lambda_{max}(\epsilon) = 237(19660)$



3 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - プ  
ロパ-2 (E) - エノールから例1 (a) と同様  
に標題の化合物を製造した。

無色結晶 ;  $R_f = 0.25$  (ヘキサン/酢酸エチル =  
3 : 2) ;

IR(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) : 3550, 3010, 2950, 2880, 2830,  
1605, 1310, 1150, 1110, 1050cm<sup>-1</sup>



対応するメチルエステル (例5.6) から例2と  
同様に標題の化合物を製造した。

m.p. 229~231° ;  $[\alpha]_D^{20}$  (メタノール, 0.160  
%) = 118.8±6.3° ;

UV (メタノール) :  $\lambda_{max}(\epsilon) = 220(53060)$ ,



235(sh), 267(27280), 284(23880), 320(16300)

例 5 8 :  $\frac{(1S, 2R) - 1 - \text{ヒドロキシ} - 1 - (4 - \text{トリフルオロメチルフェニル}) - 8 - (4 - \text{アセチル} - 3 - \text{ヒドロキシ} - 2 - \text{プロピルフェノキシ}) - \text{オクタ} - 3}{(E), 5(Z) - \text{ジエン} - 2 - \text{イル} - 7 - \text{チオ} - 4 - \text{オキソ} - 4H - 1 - \text{ベンゾ} - \text{ピラソ} - 2 - \text{カルボン酸メチルエステル}}$

(1S, 2S) - 1, 2 - エポキシ - 1 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 8 - (4 - アセチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - プロピルフェノキシ) - オクタ - 3 (E), 5 (Z) - ジエンから例 1 と同様に標題の化合物を製造した。

n.p. 67~69°;  $R_f = 0.13$  (ヘキサン/酢酸エチル = 3 : 2);  $[\alpha]_D^{20}$  (メタノール, 0.155%) = -109.7 ± 6.5°;

UV (メタノール):  $\lambda_{max}(\epsilon) = 217(52640)$ ,

235(sh), 270(28660), 285(sh), 326(13680)

出発原料は、例えば、次のように製造される。

(a)  $\frac{(1S, 2S) - 1, 2 - \text{エポキシ} - 1 - (4 - \text{トリフルオロメチルフェニル}) - 8 - (4 - \text{アセチル} - 3 - \text{ヒドロキシ} - 2 - \text{プロピルフェノキシ}) - \text{オクタ} - 3}{(E), 5(Z) - \text{ジエン}}$

3 - (4 - アセチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - プ

(c)  $\frac{(2S, 3S) - 2, 3 - \text{エポキシ} - 3 - (4 - \text{トリフルオロメチルフェニル}) - 8 - (4 - \text{アセチル} - 3 - \text{ヒドロキシ} - 2 - \text{プロピルフェノキシ}) - \text{オクタ} - 3}{(E), 5(Z) - \text{ジエン}}$

3 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - アプロ - 2 (E) - エノールから例 1 (a) と同様に標題の化合物を製造した。

無色結晶;  $R_f = 0.23$  (ヘキサン/酢酸エチル = 3 : 2);

IR(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 3550, 3010, 2950, 2880, 2830,

1605, 1310, 1150, 1110, 1050 cm<sup>-1</sup>

例 5 9 :  $\frac{(1S, 2R) - 1 - \text{ヒドロキシ} - 1 - (4 - \text{トリフルオロメチルフェニル}) - 8 - (4 - \text{アセチル} - 3 - \text{ヒドロキシ} - 2 - \text{プロピルフェノキシ}) - \text{オクタ} - 3}{(E), 5(Z) - \text{ジエン} - 2 - \text{イル} - 7 - \text{チオ} - 4 - \text{オキソ} - 4H - 1 - \text{ベンゾ} - \text{ピラソ} - 2 - \text{カルボン酸ナトリウム塩}}$

対応するメチルエステル (例 5 8) から例 2 と同様に標題の化合物を製造した。

n.p. 228~230°;  $[\alpha]_D^{20}$  (メタノール, 0.175%) = -99.4 ± 5.7°;

UV (メタノール):  $\lambda_{max}(\epsilon) = 220(49800)$ ,

235(sh), 267(25320), 284(22200), 320(15600)

ロピルフェノキシ) - プロピル - トリフェニルホスホニウムブロマイド (例 1 (c)) と (4S, 5S) - 4, 5 - エポキシ - 5 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - ペント - 2 (E) - エノールから例 1 (d) と同様に標題の化合物を製造した。

赤色油状物;  $[\alpha]_D^{20}$  (クロロホルム, 0.199%) = -5.4 ± 5.0°;  $R_f = 0.23$  (ヘキサン/酢酸エチル = 4 : 1)

(b)  $\frac{(4S, 5S) - 4, 5 - \text{エポキシ} - 5 - (4 - \text{トリフルオロメチルフェニル}) - \text{ペント} - 2 (E) - \text{エノール}}$

(2S, 3S) - 2, 3 - エポキシ - 3 - (トリフルオロメチルフェニル) - アプロ - ノールから例 1 (b) と同様に標題の化合物を製造した。

黄色結晶; n.p. 67~69°;  $R_f = 0.18$  (ヘキサン/酢酸エチル = 4 : 1);  $[\alpha]_D^{20}$  (メタノール, 0.150%) = -180.0 ± 6.7°; UV (メタノール):  $\lambda_{max}(\epsilon) = 236(19740)$

例 6 0 :  $\frac{(1R, 2S) - 1 - \text{ヒドロキシ} - 1 - (3 - \text{トリフルオロメチルフェニル}) - 8 - (4 - \text{アセチル} - 3 - \text{ヒドロキシ} - 2 - \text{プロピルフェノキシ}) - \text{オクタ} - 3}{(Z) - \text{エン} - 2 - \text{イル} - 7 - \text{チオ} - 4 - \text{オキソ} - 4H - 1 - \text{ベンゾ} - \text{ピラソ} - 2 - \text{カルボン酸メチルエステル}}$

(1R, 2R) - 1, 2 - エポキシ - 1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 8 - (4 - アセチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - プロピルフェノキシ) - オクタ - 3 (Z) - エンから例 1 と同様に標題の化合物を製造した。

無色油状物;  $R_f = 0.41$  (ヘキサン/酢酸エチル = 1 : 1);  $[\alpha]_D^{20}$  (クロロホルム, 0.150%) = 46.7 ± 6.7°; UV (メタノール):  $\lambda_{max}(\epsilon) = 271(22760)$ , 288(20060), 270(28880), 324(14460)

出発原料は、例えば、次のように製造される。

(a)  $\frac{(1R, 2R) - 1, 2 - \text{エポキシ} - 1 - (3 - \text{トリフルオロメチルフェニル}) - 8 - (4 - \text{アセチル} - 3 - \text{ヒドロキシ} - 2 - \text{プロピルフェノキシ}) - \text{オクタ} - 3}{(Z) - \text{エン}}$

3 - (4 - アセチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - プロピルフェノキシ) - ベンチル - トリフェニルホ

スホニウムブロマイド (例29(a)) と (2S, 3R) - 2, 3-エポキシ-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-プロパナル (例5(a)) から例1(d)と同様に標題の化合物を製造した。淡黄色油状物;  $[\alpha]_D^{20}$  (クロロホルム、0.221%) =  $25.3 \pm 4.5^\circ$ ;  $R_f$  = 0.56 (ヘキサン/酢酸エチル = 3:2)

例61:  $(1R, 2S) - 1$ -ヒドロキシ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-8-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ)-ノナ-3-(E), 5(Z)-ジエン-2-イル-7-チオ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラシ-2-カルボン酸ナトリウム塩

対応するメチルエステル (例60) から例2と同様に標題の化合物を製造した。

n.p. 231~233°;  $[\alpha]_D^{20}$  (メタノール、0.190%) =  $51.1 \pm 5.3^\circ$ ;

UV (メタノール):  $\lambda_{max}(\epsilon)$  = 215(42320), 267(22220), 286(20800), 320(sh)

n.p. 167~169°

(b)  $(1R, 2R) - 1, 2$ -エポキシ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-9-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ)-ノナ-3-(E), 5(Z)-ジエン

5-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ)-ブチルトリフェニルホスホニウムブロマイドと (4R, 5R) - 4, 5-エポキシ-5-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ペント-2(E)-エナール (例1(b)) から例1(d)と同様に標題の化合物を製造した。淡黄色油状物;  $[\alpha]_D^{20}$  (クロロホルム、0.308%) =  $40.7 \pm 3.2^\circ$ ;  $R_f$  = 0.70 (ヘキサン/酢酸エチル = 3:2); IR(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 2950, 2860, 1625, 1325, 1120cm<sup>-1</sup>)

例63:  $(1R, 2S) - 1$ -ヒドロキシ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-9-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ)-ノナ-3-(E), 5(Z)-ジエン-2-イル-7-チオ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラシ-2-カルボン酸ナトリウム塩

対応するメチルエステル (例62) から例2と同様に標題の化合物を製造した。

例62:  $(1R, 2S) - 1$ -ヒドロキシ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-9-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ)-ノナ-3-(E), 5(Z)-ジエン-2-イル-7-チオ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラシ-2-カルボン酸メチルエステル

(1R, 2R) - 1, 2-エポキシ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-9-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ)-ノナ-3(E), 5(Z)-ジエンから例1と同様に標題の化合物を製造した。

淡黄色粘性油状物;  $[\alpha]_D^{20}$  (クロロホルム、0.155%) =  $44.5 \pm 6.5^\circ$ ;  $R_f$  = 0.50 (ヘキサン/酢酸エチル = 1:1);

UV(CHCl<sub>3</sub>):  $\lambda_{max}(\epsilon)$  = 270(26800), 284(23100), 323(14480)

出発原料は、例えば、次のように製造した。

(a) 3-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ)-ブチルトリフェニルホスホニウムブロマイド

3-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ)-ブチルブロマイドから例1(c)と同様に標題の化合物を製造した。

n.p. 204~206°;  $[\alpha]_D^{20}$  (クロロホルム、0.289%) =  $8.0 \pm 3.5^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{20}$  =  $55.5 \pm 6.5^\circ$  (メタノール、0.155%); UV (メタノール):  $\lambda_{max}(\epsilon)$  = 219(49320), 232(sh), 266(25800), 285(22060), 330(sh)

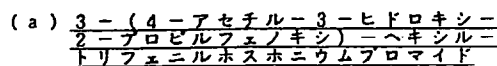
例64:  $(1R, 2S) - 1$ -ヒドロキシ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-11-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ)-ウンデカ-3(E), 5(Z)-ジエン-2-イル-7-チオ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラシ-2-カルボン酸メチルエステル

(1R, 2R) - 1, 2-エポキシ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-11-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ)-ウンデカ-3(E), 5(Z)-ジエンから例1と同様に標題の化合物を製造した。

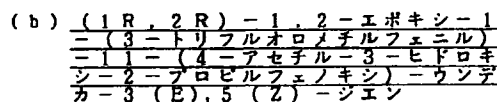
淡黄色粘性油状物;  $[\alpha]_D^{20}$  (クロロホルム、0.160%) =  $48.1 \pm 6.3^\circ$ ;  $R_f$  = 0.50 (ヘキサン/酢酸エチル = 1:1);

UV(CHCl<sub>3</sub>):  $\lambda_{max}(\epsilon)$  = 270(27120), 286(23300), 323(14740)

出発原料は、例えば、次のように製造される。



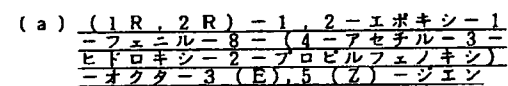
3-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ)-ヘキシルブロマイドから例1(c)と同様に標題の化合物を製造した。



5-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ)-ヘキシルトリフェニルホスホニウムブロマイドと(4R, 5R)-4, 5-エポキシ-5-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ペント-2(E)-エナール(例1(b))から例1(d)と同様に標題の化合物を製造した。  
淡黄色油状物;  $[\alpha]_D^{20}$  (クロロホルム, 0.450%) =  $41.1 \pm 2.2^\circ$ ;  $R_f$  = 0.66 (ヘキサン/酢酸エチル = 3 : 2); IR( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 2960, 2860, 1625, 1325, 1120  $\text{cm}^{-1}$

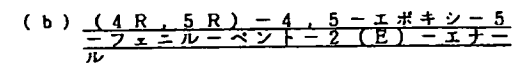
淡黄色泡状物;  $R_f$  = 0.41 (ヘキサン/酢酸エチル = 1 : 1);  $[\alpha]_D^{20}$  =  $47.3 \pm 2.6^\circ$  (クロロホルム, 0.385%)

出発原料は、例えば、次のように製造した。

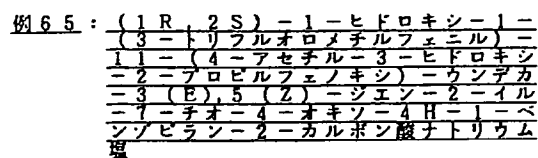


3-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ)-プロピルトリフェニルホスホニウムブロマイド(例1(c))と(4R, 5R)-4, 5-エポキシ-5-フェニル-ペント-2(E)-エナールから例1(d)と同様に標題の化合物を製造した。

淡黄色油状物;  $R_f$  = 0.60 (ヘキサン/酢酸エチル = 3 : 2)



(2R, 3R)-2, 3-エポキシ-3-フェニルプロパノールから例1(b)と同様に標題の化合物を製造した。  
静置しておくで結晶化する黄色油状物;  $R_f$  = 0.38

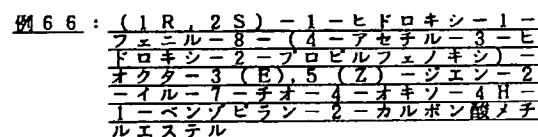


対応するメチルエステル(例64)から例2と同様に標題の化合物を製造した。

m.p.  $216 \sim 218^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{20}$  (クロロホルム, 0.258%) =  $34.9 \pm 3.9^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{20}$  =  $73.8 \pm 6.3^\circ$

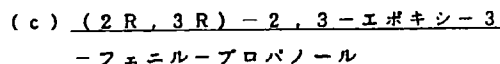
(メタノール, 0.160%);

UV(メタノール):  $\lambda_{\text{max}}(\epsilon)$  = 219(50140), 232(sh), 266(26120), 286(22460), 320(15600)

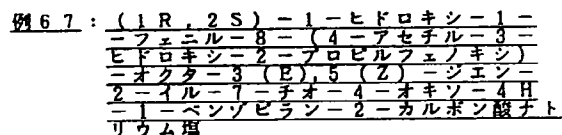


(1R, 2R)-1, 2-エポキシ-1-フェニル-8-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ)-オクタ-3(E), 5(Z)-ジエンから例1と同様に標題の化合物を製造した。

(ヘキサン/酢酸エチル = 3 : 2);  $[\alpha]_D^{20}$  =  $185 \pm 5.0^\circ$  (クロロホルム, 0.200%)



3-フェニルプロパ-2(E)-エノールから例1(a)と同様に標題の化合物を製造した。  
低温で結晶化する無色油状物;  $R_f$  = 0.49 (ヘキサン/酢酸エチル = 1 : 1); IR( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 3590, 3040, 2980, 2920, 2870, 1605, 1080, 1070  $\text{cm}^{-1}$   
 $[\alpha]_D^{20}$  (クロロホルム, 0.279%) =  $47.7 \pm 3.6^\circ$



対応するメチルエステル(例66)から例2と同様に標題の化合物を製造した。

m.p.  $219 \sim 221^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{20}$  (クロロホルム, 0.160%) =  $103.1 \pm 6.3^\circ$ ; UV(メタノール):  $\lambda_{\text{max}}$

( $\epsilon$ ) = 221(51180), 232(sh), 267(27040), 284(23840), 321(16200); UV(クロロホルム):  $\lambda_{\text{max}}$

(ε) = 274(26080), 286(sh), 330(sh)

例68:  $\frac{(1R, 2S) - 1 - \text{ヒドロキシ} - 1 - (3 - \text{トリフルオロメチルフェニル}) - 8 - (3 - \text{アセチル} - 4 - \text{ヒドロキシ} - 5 - \text{プロピルフェノキシ}) - \text{オクタ} - 3 (E), 5 (Z) - \text{ジエン} - 2 - \text{イル} - 7 - \text{チオ} - 4 - \text{オキソ} - 4H - 1 - \text{ベンゾ} - \text{ピラシ} - 2 - \text{カルボン酸メチルエステル}}{(1R, 2R) - 1, 2 - \text{エポキシ} - 1 - (3 - \text{トリフルオロメチルフェニル}) - 8 - (3 - \text{アセチル} - 4 - \text{ヒドロキシ} - 5 - \text{プロピルフェノキシ}) - \text{オクタ} - 3 (E), 5 (Z) - \text{ジエン} - 2 - \text{イル} - 7 - \text{チオ} - 4 - \text{オキソ} - 4H - 1 - \text{ベンゾ} - \text{ピラシ} - 2 - \text{カルボン酸メチルエステル}}$

(1R, 2R) - 1, 2 - エポキシ - 1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 8 - (3 - アセチル - 4 - ヒドロキシ - 5 - プロピルフェノキシ) - オクタ - 3 (E), 5 (Z) - ジエンから例1と同様に標題の化合物を製造した。

$R_f = 0.21$  (ヘキサン/酢酸エチル = 3 : 2)

出発原料は、例えば、次のように製造される。

(a)  $\frac{3 - (3 - \text{アセチル} - 4 - \text{ヒドロキシ} - 5 - \text{プロピルフェノキシ}) - \text{プロピル} - \text{ブロマイド}}{(1R, 2R) - 1, 2 - \text{エポキシ} - 1 - (3 - \text{トリフルオロメチルフェニル}) - 8 - (3 - \text{アセチル} - 4 - \text{ヒドロキシ} - 5 - \text{プロピルフェノキシ}) - \text{オクタ} - 3 (E), 5 (Z) - \text{ジエン}}$

メチルエチルケトン 60 ml 中の 2, 5 - ジヒドロキシ - 3 - プロピル - アセトフェノン 5.8 g および 1, 3 - ジブプロモプロパン 6.1 ml 溶液に、ヨウ化カリウム 0.5 g および炭酸カリウム 6.2 g を加えた。反応混合物を還流下に 24 時間加熱し、次いで氷水 300 ml 上に注ぎ、塩酸で処理した後、

ニル) - ベント - 2 (E) - エナールから例1

(d) と同様に標題の化合物を製造した。

$R_f = 0.54$  (ヘキサン/酢酸エチル = 2 : 1)

例69:  $\frac{(1R, 2S) - 1 - \text{ヒドロキシ} - 1 - (3 - \text{トリフルオロメチルフェニル}) - 8 - (3 - \text{アセチル} - 4 - \text{ヒドロキシ} - 5 - \text{プロピルフェノキシ}) - \text{オクタ} - 3 (E), 5 (Z) - \text{ジエン} - 2 - \text{イル} - 7 - \text{チオ} - 4 - \text{オキソ} - 4H - 1 - \text{ベンゾ} - \text{ピラシ} - 2 - \text{カルボン酸ナトリウム塩}}{(1R, 2S) - 1 - \text{ヒドロキシ} - 1 - (3 - \text{トリフルオロメチルフェニル}) - 8 - (3 - \text{アセチル} - 4 - \text{ヒドロキシ} - 5 - \text{プロピルフェノキシ}) - \text{オクタ} - 3 (E), 5 (Z) - \text{ジエン} - 2 - \text{イル} - 7 - \text{チオ} - 4 - \text{オキソ} - 4H - 1 - \text{ベンゾ} - \text{ピラシ} - 2 - \text{カルボン酸ナトリウム塩}}$

(1R, 2S) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 8 - (3 - アセチル - 4 - ヒドロキシ - 5 - プロピルフェノキシ) - オクタ - 3 (E), 5 (Z) - ジエン - 2 - イル - 7 - チオ - 4 - オキソ - 4H - 1 - ベンゾピラシ - 2 - カルボン酸メチルエステルから例2と同様に標題の化合物を製造した。

黄色泡状物:  $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ :  $\delta = 7.91, 7.76, 7.56, 7.50, 7.36, 7.05, 6.82, 6.41, 6.00, 5.75, 5.47, 5.12, 4.45, 3.78, 2.65 - 2.35, 1.88, 1.58, 0.94\text{ppm}$

ジクロロメタン (3 × 150 ml) で抽出した。合わせた抽出物を水 50 ml で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥した。濾過後、減圧下で蒸発濃縮し、残渣をジクロロメタンを使用するシリカゲル 400 g でクロマト処理した。蒸発濃縮後、最初の画分に溶出される標題の化合物を、m.p. 69~70° を有する淡黄色結晶状で得た。

(b)  $\frac{3 - (3 - \text{アセチル} - 4 - \text{ヒドロキシ} - 5 - \text{プロピルフェノキシ}) - \text{プロピル} - \text{ブロマイド}}{(1R, 2R) - 1, 2 - \text{エポキシ} - 1 - (3 - \text{トリフルオロメチルフェニル}) - 8 - (3 - \text{アセチル} - 4 - \text{ヒドロキシ} - 5 - \text{プロピルフェノキシ}) - \text{オクタ} - 3 (E), 5 (Z) - \text{ジエン}}$

3 - (3 - アセチル - 4 - ヒドロキシ - 5 - プロピルフェノキシ) - プロピル - ブロマイドから例1(c)と同様に標題の化合物を製造した。

m.p. 103~105°

(c)  $\frac{(1R, 2R) - 1, 2 - \text{エポキシ} - 1 - (3 - \text{トリフルオロメチルフェニル}) - 8 - (3 - \text{アセチル} - 4 - \text{ヒドロキシ} - 5 - \text{プロピルフェノキシ}) - \text{オクタ} - 3 (E), 5 (Z) - \text{ジエン}}{(1R, 2R) - 1, 2 - \text{エポキシ} - 1 - (3 - \text{トリフルオロメチルフェニル}) - 8 - (3 - \text{アセチル} - 4 - \text{ヒドロキシ} - 5 - \text{プロピルフェノキシ}) - \text{オクタ} - 3 (E), 5 (Z) - \text{ジエン}}$

3 - (3 - アセチル - 4 - ヒドロキシ - 5 - プロピルフェノキシ) - プロピル - トリフェニルホスホニウムブロマイドと (4R, 5R) - 4, 5 - エポキシ - 5 - (3 - トリフルオロメチルフェ

例70:  $\frac{(1R, 2S) - 1 - \text{ヒドロキシ} - 1 - (3 - \text{クロロフェニル}) - 8 - (4 - \text{アセチル} - 3 - \text{ヒドロキシ} - 2 - \text{プロピルフェノキシ}) - \text{オクタ} - 3 (E), 5 (Z) - \text{ジエン} - 2 - \text{イル} - 7 - \text{チオ} - 4 - \text{オキソ} - 4H - 1 - \text{ベンゾ} - \text{ピラシ} - 2 - \text{カルボン酸メチルエステル}}{(1R, 2R) - 1, 2 - \text{エポキシ} - 1 - (3 - \text{クロロフェニル}) - 8 - (4 - \text{アセチル} - 3 - \text{ヒドロキシ} - 2 - \text{プロピルフェノキシ}) - \text{オクタ} - 3 (E), 5 (Z) - \text{ジエン} - 2 - \text{イル} - 7 - \text{チオ} - 4 - \text{オキソ} - 4H - 1 - \text{ベンゾ} - \text{ピラシ} - 2 - \text{カルボン酸メチルエステル}}$

(1R, 2R) - 1, 2 - エポキシ - 1 - (3 - クロロフェニル) - 8 - (4 - アセチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - プロピルフェノキシ) - オクタ - 3 (E), 5 (Z) - ジエンから例1と同様に標題の化合物を製造した。

m.p. 76~77°;  $[\alpha]_D^{20}$  (クロロホルム, 0.215%) =  $51.2 \pm 4.7^\circ$ ; UV (クロロホルム);  $\lambda_{\text{max}}$  (ε) = 271(28160), 285(sh), 321(15380)

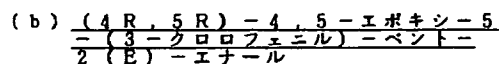
出発原料は、例えば、次のように製造される。

(a)  $\frac{(1R, 2R) - 1, 2 - \text{エポキシ} - 1 - (3 - \text{クロロフェニル}) - 8 - (4 - \text{アセチル} - 3 - \text{ヒドロキシ} - 2 - \text{プロピルフェノキシ}) - \text{オクタ} - 3 (E), 5 (Z) - \text{ジエン}}{(1R, 2R) - 1, 2 - \text{エポキシ} - 1 - (3 - \text{クロロフェニル}) - 8 - (4 - \text{アセチル} - 3 - \text{ヒドロキシ} - 2 - \text{プロピルフェノキシ}) - \text{オクタ} - 3 (E), 5 (Z) - \text{ジエン}}$

3 - (4 - アセチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - プロピルフェノキシ) - プロピル - トリフェニルホスホニウムブロマイド (例1(c)) と (4R,

5 R) - 4, 5 - エポキシ - 5 - (3 - クロロフェニル) - ペント - 2 (E) - エナールから例 1 (d) と同様に標題の化合物を製造した。

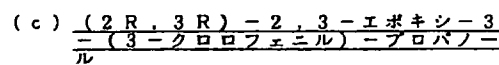
淡黄色油状物;  $[\alpha]_D^{20}$  (クロロホルム, 0.541%) =  $63.9 \pm 1.8^\circ$



(2 R, 3 R) - 2, 3 - エポキシ - 3 - (3 - クロロフェニル) - プロパノールから例 1 (b) と同様に標題の化合物を製造した。

暗黄色油状物;  $R_f$  = 0.23 (ヘキサン/酢酸エチル = 4 : 1);

$[\alpha]_D^{20}$  (クロロホルム, 0.30%) =  $184.7 \pm 3.3^\circ$



3 - (3 - クロロフェニル) - プロパ - 2 (E) - エノールから例 1 (a) と同様に標題の化合物を製造した。

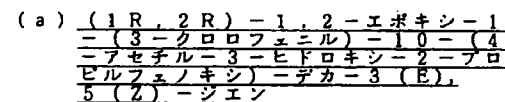
淡黄色油状物;  $R_f$  = 0.22 (ヘキサン/酢酸エチル = 7 : 3); IR(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 3580, 3040, 2980,

題の化合物を製造した。

m.p. 61~62°;  $[\alpha]_D^{20}$  (クロロホルム, 0.170%) =  $52.9 \pm 5.9^\circ$ ;

UV (クロロホルム);  $\lambda_{max}(\epsilon)$  = 271(27120), 286(24800), 322(15400)

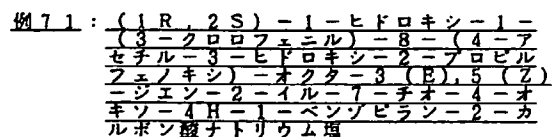
出発原料は、例えば、次のように製造される。



3 - (4 - アセチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - プロピルフェニル) - ペンチルトリフェニルホスホニウムブロマイド [例 29 (a)] と (4 R, 5 R) - 4, 5 - エポキシ - 5 - (3 - クロロフェニル) - ペント - 2 (E) - エナール [例 70 (b)] から例 1 (d) と同様に標題の化合物を製造した。

淡黄色油状物;  $[\alpha]_D^{20}$  (クロロホルム, 0.391%) =  $61.4 \pm 2.5^\circ$

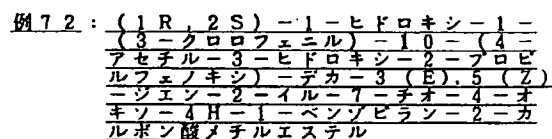
2910, 2860, 1600, 1570, 1070 cm<sup>-1</sup>;  $[\alpha]_D^{20}$  (クロロホルム, 0.334%) =  $47.3 \pm 3.0^\circ$



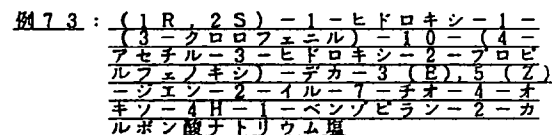
対応するメチルエステル (例 70) から例 2 と同様に標題の化合物を製造した。

m.p. 217~219°;  $[\alpha]_D^{20}$  = (メタノール, 0.160%) =  $107.5 \pm 6.3^\circ$ ;

UV (メタノール);  $\lambda_{max}(\epsilon)$  = 219(55060), 235(sh), 267(27340), 284(23920), 320(16500)

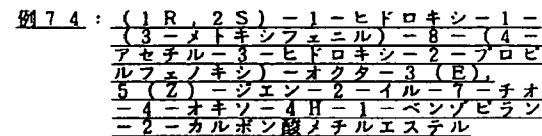


(1 R, 2 R) - 1, 2 - エポキシ - 1 - (3 - クロロフェニル) - 10 - (4 - アセチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - プロピルフェノキシ) - デカ - 3 (E), 5 (Z) - ジエンから例 1 と同様に標



対応するメチルエステル (例 72) から例 2 と同様に標題の化合物を製造した。

m.p. 204~206°;  $[\alpha]_D^{20}$  = (メタノール, 0.205%) =  $58.5 \pm 4.9^\circ$ ; UV (メタノール);  $\lambda_{max}(\epsilon)$  = 218(27940), 267(13140), 285(11600), 320(sh)

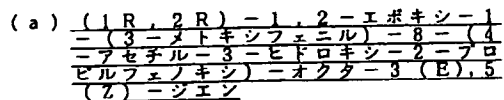


(1 R, 2 R) - 1, 2 - エポキシ - 1 - (3 - メトキシフェニル) - 8 - (4 - アセチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - プロピルフェノキシ) - オクタ - 3 (E), 5 (Z) - ジエンから例 1 と同様に標題の化合物を製造した。

m.p. 65~67°; UV (クロロホルム);  $\lambda_{max}(\epsilon)$

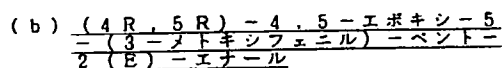
=271(30360), 285(sh), 323(16600)

出発原料は、例えば、次のように製造される。



3 - (4 - アセチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - プロピルフェノキシ) - プロピル - トリフェニルホスホニウムブロマイド [例1(c)] と (4R, 5R) - 4, 5 - エポキシ - 5 - (3 - メトキシフェニル) - ペント - 2 (E) - エナールから例1(d)と同様に標題の化合物を製造した。

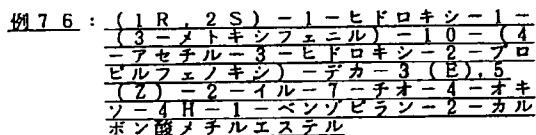
淡黄色油状物;  $[\alpha]_D^{20}$  (クロロホルム, 0.315%) =  $78.4 \pm 3.2^\circ$



(2R, 3R) - 2, 3 - エポキシ - 3 - (3 - メトキシフェニル) - プロパノールから例1

(b)と同様に標題の化合物を製造した。

黄色油状物;  $R_f = 0.41$  (ヘキサン/酢酸エチル = 3 : 2);

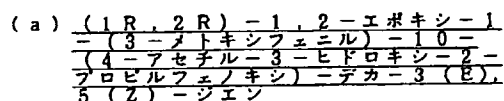


(1R, 2R) - 1, 2 - エポキシ - 1 - (3 - メトキシフェニル) - 10 - (4 - アセチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - プロピルフェノキシ) - デカ - 3 (E), 5 (Z) - ジエンから例1と同様に標題の化合物を製造した。

n.p.  $53^\circ$  (部分的に昇華); UV (クロロホルム):  $\lambda_{max} (\epsilon) = 272(29920), 285(sh), 323(15540)$ ;

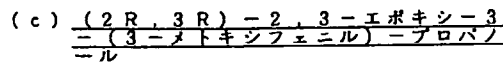
$[\alpha]_D^{20}$  (クロロホルム, 0.180%) =  $44.4 \pm 5.6^\circ$

出発原料は、例えば、次のように製造される。



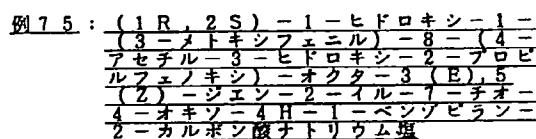
3 - (4 - アセチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - プロピルフェノキシ) - ベンチル - トリフェニルホスホニウムブロマイド [例29(a)] と (4R, 5R) - 4, 5 - エポキシ - 5 - (3 - メトキシ

$[\alpha]_D^{20}$  (クロロホルム, 0.567%) =  $158.9 \pm 1.8^\circ$



3 - (3 - メトキシフェニル) - プロパノール 2 (E) - エノールから例1(a)と同様に標題の化合物を製造した。

淡黄色油状物;  $R_f = 0.31$  (ヘキサン/酢酸エチル = 3 : 2); IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 3550, 2890, 1580, 1565, 1465, 1445, 1130  $\text{cm}^{-1}$



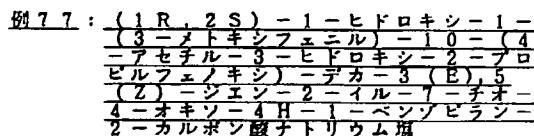
対応するメチルエステル (例74) から例2と同様に標題の化合物を製造した。

n.p.  $206 \sim 208^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{20}$  (メタノール, 0.293%) =  $99.7 \pm 3.4^\circ$ ;

UV (メタノール):  $\lambda_{max} (\epsilon) = 221(57840), 235(sh), 268(29360), 282(26400), 320(16800)$

フェニル) - ペント - 2 (E) - エナール [例74(b)] から例1(d)と同様に標題の化合物を製造した。

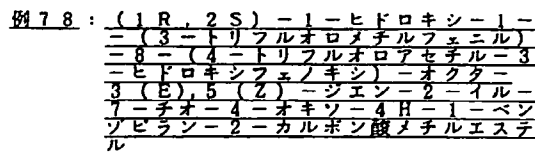
淡黄色油状物;  $[\alpha]_D^{20}$  (クロロホルム, 0.375%) =  $72.5 \pm 2.7^\circ$



対応するメチルエステル (例76) から例2と同様に標題の化合物を製造した。

n.p.  $187 \sim 188^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{20}$  (メタノール, 0.150%) =  $72.0 \pm 6.7^\circ$ ;

UV (メタノール):  $\lambda_{max} (\epsilon) = 222(55780), 268(27820), 282(25200), 321(16200)$



(1R, 2R) - 1, 2 - エポキシ - (3 - ト

リフルオロメチルフェニル) - 8 - (4-トリフルオロアセチル - 3 - ヒドロキシフェノキシ) - オクタ - 3 (E), 5 (Z) - ジエンから例1と同様に標題の化合物を製造した。

$R_f = 0.23$  (ヘキサン/酢酸エチル = 3 : 2)

出発原料は、例えば、次のように製造される。

(a) 3 - (4-トリフルオロアセチル - 3 - ヒドロキシフェノキシ) - プロピルプロマイド

2, 4 - ジヒドロキシトリフルオロアセトフェノンから例68 (a)と同様に標題の化合物を製造した。

淡黄色油状物; IR( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 3150, 2940, 1645, 1625, 1380, 1210, 1150, 1125, 1020, 940  $\text{cm}^{-1}$

(b) 3 - (4-トリフルオロアセチル - 3 - ヒドロキシフェノキシ) - プロピルトリフェニルホスホニウムプロマイド

3 - (4-トリフルオロアセチル - 3 - ヒドロキシフェノキシ) - プロピルプロマイドとトリフェニルホスフィンから例1 (c)と同様に標題の化合物を製造した。

m.p. 125 ~ 130°

題の化合物が、オリーブ~グリーン色の無定形粉末として得られた。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ :  $\delta = 7.94, 7.78-7.46, 7.36, 6.90, 6.36, 6.04, 5.74, 5.42, 5.12, 4.42,$

3.86 ppm

例80: (1R, 2S) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (3-トリフルオロメチルフェニル) - 8 - (4-トリフルオロアセチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - プロピルフェノキシ) - オクタ - 3 (E), 5 (Z) - ジエン - 2 - イル - 7 - チオ - 4 - オキソ - 4 H - 1 - ベンゾピラシ - 2 - カルボン酸メチルエステル

(1R, 2R) - 1, 2 - エポキシ - 1 - (3-トリフルオロメチルフェニル) - 8 - (4-トリフルオロアセチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - プロピルフェノキシ) - オクタ - 3 (E), 5 (Z) - ジエンから例1と同様に標題の化合物を製造した。

$R_f = 0.18$  (トルエン/酢酸エチル = 5 : 1)

出発原料は、例えば、次のように製造される。

(a) 3 - (4-トリフルオロアセチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - プロピルフェノキシ) - プロピルプロマイド

2, 4 - ジヒドロキシ - 3 - プロピルトリフルオロアセトフェノンから例68 (a)と同様に

(c) (1R, 2R) - 1, 2 - エポキシ - 1 - (3-トリフルオロメチルフェニル) - 8 - (4-トリフルオロアセチル - 3 - ヒドロキシフェノキシ) - オクタ - 3 (E), 5 (Z) - ジエン

3 - (4-トリフルオロアセチル - 3 - ヒドロキシフェノキシ) - プロピルトリフェニルホスホニウムプロマイドと(4R, 5R) - 4, 5 - エポキシ - 5 - (3-トリフルオロメチルフェニル) - ペント - 2 (E) - エナールから例1 (d)と同様に標題の化合物を製造した。

$R_f = 0.56$  (ヘキサン/酢酸エチル = 2 : 1)

例79: (1R, 2S) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (3-トリフルオロメチルフェニル) - 8 - (4-トリフルオロアセチル - 3 - ヒドロキシフェノキシ) - オクタ - 3 (E), 5 (Z) - ジエン - 2 - イル - 7 - チオ - 4 - オキソ - 4 H - 1 - ベンゾピラシ - 2 - カルボン酸ナトリウム塩

テトラヒドロフラン25  $\text{ml}$  中の前記標題の化合物(例78参照)708  $\text{mg}$  の10  $^{\circ}\text{C}$  に冷却した溶液に0.1 Nの水酸化ナトリウム水溶液10  $\text{ml}$  を加えた。この反応混合物を室温で24時間攪拌し、減圧下で溶媒を取り除いた後残渣を水に採った。透明になるまで濾過し、次いで濾液を凍結乾燥した。標

題の化合物を製造した。

黄色油状物; IR( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 3150, 2950, 2860, 1640, 1620, 1500, 1295, 1210, 1150, 1120, 1070  $\text{cm}^{-1}$

(b) 3 - (4-トリフルオロアセチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - プロピルフェノキシ) - プロピルトリフェニルホスホニウムプロマイド

3 - (4-トリフルオロアセチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - プロピルフェノキシ) - プロピルプロマイドとトリフェニルホスフィンから例1 (c)と同様に標題の化合物を製造した。

m.p. 170 ~ 190°

(c) (1R, 2R) - 1, 2 - エポキシ - 1 - (3-トリフルオロメチルフェニル) - 8 - (4-トリフルオロアセチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - プロピルフェノキシ) - オクタ - 3 (E), 5 (Z) - ジエン

3 - (4-トリフルオロアセチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - プロピルフェノキシ) - プロピルトリフェニルホスホニウムプロマイドと(4R, 5R) - 4, 5 - エポキシ - 5 - (3-トリフルオロメチルフェニル) - ペント - 2 (E) - エナールから例1 (d)と同様に標題の化合物を製造

した。

$R_f = 0.55$  (ヘキサン/酢酸エチル = 2 : 1)

例 8.1 :  $(1R, 2S) - 1$ -ヒドロキシ- $1$ -  
(3-トリフルオロメチルフェニル)-  
8-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-  
2-プロピルフェニルチオ)-  
2-プロピルフェニルチオ)-  
3-(E), 5(Z)-ジエン-  
2-イル-7-チオ-4-オキソ-4H-  
1-ベンゾピラン-2-カルボン酸ナ  
トリウム塩

テトラヒドロフラン 20 ml 中の前記標題の化合  
物のメチルエステル (例 8.0 参照) 500 mg を  $10^\circ\text{C}$   
に冷却した溶液に、0.1 N の水酸化ナトリウム水  
溶液 6.6 ml を添加した。この反応混合物を  $10^\circ\text{C}$   
で 1 時間攪拌し、減圧下でテトラヒドロフランを  
取り除き、残りの溶液を凍結乾燥した。こうして  
標題の化合物が製造された。

黄味がかかったグリーン無定形粉末 ;  $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$  :  
 $\delta = 7.93, 7.77-7.60, 7.50, 7.36, 6.92, 6.43,$   
 $6.04, 5.73, 5.47, 5.13, 4.47, 4.00, 2.50,$   
 $2.38, 0.72\text{ppm}$

ロピルフェニルチオ)-プロピルブロマイドとト  
リフェニルホスフィンから例 1 と同様に標題の化  
合物を製造した。

(c)  $(1R, 2S) - 1$ -ヒドロキシ- $1$ -  
(3-トリフルオロメチルフェニル)-  
8-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-  
2-プロピルフェニルチオ)-  
2-プロピルフェニルチオ)-  
3-(E), 5(Z)-ジエン

3-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-ブ  
ロピルフェニルチオ)-プロピルトリフェニル  
ホスホニウムブロマイドと (4R, 5R)-4,  
5-エポキシ-5-(3-トリフルオロメチルフェ  
ニル)-ペンタ-2(E)-エナールから例 1

(d) と同様に標題の化合物を製造した。

例 8.3 :  $(1R, 2S) - 1$ -ヒドロキシ- $1$ -  
(3-トリフルオロメチルフェニル)-  
8-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-  
2-プロピルフェニルチオ)-  
2-プロピルフェニルチオ)-  
3-(E), 5(Z)-ジエン-  
2-イル-7-チオ-4-オキソ-4H-  
1-ベンゾピラン-2-カルボン酸ナトリウム塩

対応するメチルエステル (例 8.2) から例 2 と  
同様に標題の化合物を製造した。

例 8.2 :  $(1R, 2S) - 1$ -ヒドロキシ- $1$ -  
(3-トリフルオロメチルフェニル)-  
8-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-  
2-プロピルフェニルチオ)-  
2-プロピルフェニルチオ)-  
3-(E), 5(Z)-ジエン-  
2-イル-7-チオ-4-オキソ-4H-  
1-ベンゾピラン-2-カルボン酸メチルエステ  
ル

(1R, 2S) - 1, 2-エポキシ-1-(3-  
トリフルオロメチルフェニル)-8-(4-ア  
セチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェニル  
チオ)-  
2-プロピルフェニルチオ)-  
3-(E), 5(Z)-ジエンから  
例 1 と同様に標題の化合物を製造した。

$R_f = 0.19$  (ヘキサン/酢酸エチル = 3 : 2)

出発原料は、例えば、次のように製造される。

(a) 3-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-  
2-プロピルフェニルチオ)-  
2-プロピル  
ブロマイド

2-ヒドロキシ-4-メルカプト-アセトフェ  
ノンから例 6.8 (a) と同様に標題の化合物を製  
造した。

淡黄色油状物

(b) 3-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-  
2-プロピルフェニルチオ)-  
2-プロピル  
トリフェニルホスホニウムブロマイド

3-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-ブ

例 8.4 :  $(1R, 1S) - 1$ -ヒドロキシ- $1$ -  
(3-トリフルオロメチルフェニル)-  
10-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-  
2-プロピルフェニルチオ)-  
2-プロピルフェニルチオ)-  
3-(E), 5(Z)-ジエン-  
2-イル-7-チオ-4-オキソ-4H-  
1-ベンゾピラン-2-カルボン酸メチルエステ  
ル

(1R, 2R) - 1, 2-エポキシ-1-(3-  
トリフルオロメチルフェニル)-10-(4-  
アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェニ  
ルチオ)-  
2-プロピルフェニルチオ)-  
3-(E), 5(Z)-ジエンから  
例 1 と同様に標題の化合物を製造した。

$R_f = 0.17$  (ヘキサン/酢酸エチル = 3 : 2)

出発原料は、例えば、次のように製造される。

(a) 5-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-  
2-プロピルフェニルチオ)-  
2-プロピル  
ブロマイド

2-ヒドロキシ-4-メルカプト-アセトフェ  
ノンから例 6.8 (a) と同様に標題の化合物を製  
造した。

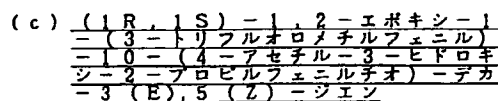
淡黄色油状物

(b) 5-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-  
2-プロピルフェニルチオ)-  
2-プロピル  
トリフェニルホスホニウムブロマイド

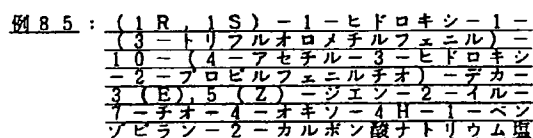
5-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-ブ



ロビルフェニルチオ) - ペンチルブロマイドとトリフェニルホスフィンから例1と同様に標題の化合物を製造した。

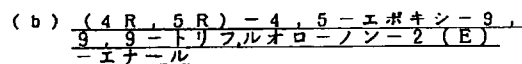


5 - (4 - アセチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - プロビルフェニルチオ) - ペンチル - トリフェニルホスホニウムブロマイドと(4R, 5R) - 4, 5 - エポキシ - 5 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - ペント - 2 (E) - エノールから例1(d)と同様に標題の化合物を製造した。



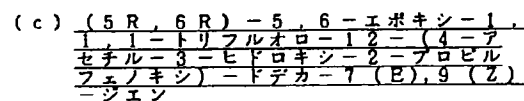
対応するメチルエステル(例8.4)から例2と同様に標題の化合物を製造した。

3430, 2900, 1180, 1125 $\text{cm}^{-1}$



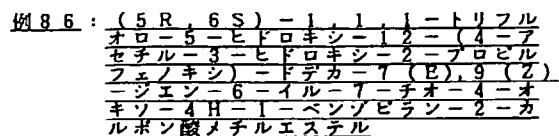
(2R, 3R) - 2, 3 - エポキシ - 7, 7, 7 - トリフルオロヘプタノールから例1(b)と同様に標題の化合物を製造した。

冷凍器中で結晶化する油状物;  $R_f = 0.63$  (ヘキサン/酢酸エチル = 1 : 1);  $[\alpha]_D^{20}$  (クロロホルム, 0.210%) =  $19.5 \pm 4.8^\circ$



3 - (4 - アセチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - プロビルフェニル) - プロビルトリフェニルホスホニウムブロマイド(例1(c))と(4R, 5R) - 4, 5 - エポキシ - 9, 9, 9 - トリフルオロ - ノン - 2 (E) - エナールから例1(d)と同様に標題の化合物を製造した。

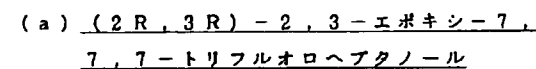
黄色油状物;  $R_f = 0.56$  (ヘキサン/酢酸エチル = 3 : 2)



(5R, 6R) - 5, 6 - エポキシ - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 12 - (4 - アセチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - プロビルフェノキシ) - ドデカ - 7 (E), 9 (Z) - ジエンから例1と同様に標題の化合物を製造した。

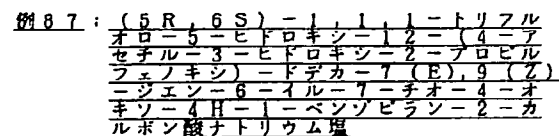
淡黄色泡状物;  $R_f = 0.24$  (ヘキサン/酢酸エチル = 3 : 2)

出発原料は、例えば、次のように製造される。



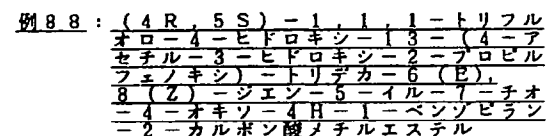
7, 7, 7 - トリフルオロヘプト - 2 (E) - エノールから例1(a)と同様に標題の化合物を製造した。

淡黄色油状物;  $R_f = 0.38$  (ヘキサン/酢酸エチル = 3 : 2);  $[\alpha]_D^{20}$  (クロロホルム, 0.490%) =  $15.3 \pm 2.0^\circ$ ; IR (塩化メチレン): 3550,



対応するメチルエステル(例8.6)から例2と同様に標題の化合物を製造した。

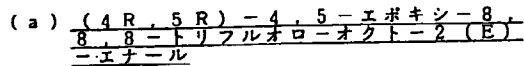
m.p.  $190 \sim 191^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{20}$  (メタノール, 0.268%) =  $105.2 \pm 3.7^\circ$ ; UV (メタノール):  $\lambda_{max}(\epsilon) = 222(48800), 235(sh), 267(25920), 285(22920), 320(16000)$



(4R, 5R) - 4, 5 - エポキシ - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 13 - (4 - アセチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - プロビルフェノキシ) - トリデカ - 6 (E), 8 (Z) - ジエンから例1と同様に標題の化合物を製造した。

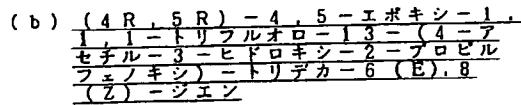
黄色油状物

出発原料は、例えば、次のように製造される。



(2R, 3R) - 2, 3 - エポキシ - 6, 6, 6 - トリフルオロ - ヘキサノールから例 1 (b) と同様に標題の化合物を製造した。

冷凍器中で結晶化する淡黄色油状物;  $R_f = 0.53$  (ヘキサン/酢酸エチル = 3 : 2);  $[\alpha]_D^{20}$  (クロロホルム, 0.290%) =  $21.7 \pm 3.4^\circ$ ; IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 3050, 2980, 2930, 2810, 2730, 1690, 1640, 1145  $\text{cm}^{-1}$

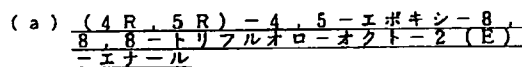


3 - (4 - アセチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - プロピルフェノキシ) - ペンチルトリフェニルホスホニウムブロマイド (例 29 (a)) と (4R, 5R) - 4, 5 - エポキシ - 8, 8, 8 - トリフルオロ - オクト - 2 (E) - エナールから例 1 (d) と同様に標題の化合物を製造した。

題の化合物を製造した。

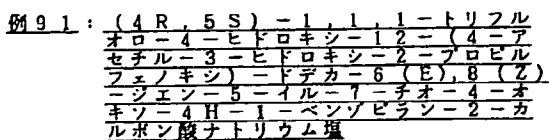
黄色油状物;  $R_f = 0.31$  (ヘキサン/酢酸エチル = 3 : 2)

出発原料は、例えば、次のように製造される。



(2R, 3R) - 2, 3 - エポキシ - 6, 6, 6 - トリフルオロ - ヘキサノールから例 1 (b) と同様に標題の化合物を製造した。

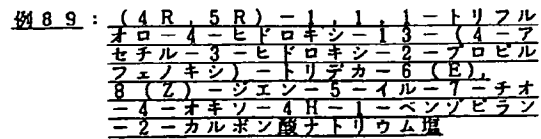
黄色油状物;  $R_f = 0.64$  (ヘキサン/酢酸エチル = 3 : 2)



対応するメチルエステル (例 9 0) から例 2 と同様に標題の化合物を製造した。

m.p. 180~182°;  $[\alpha]_D^{20}$  (メタノール, 0.292%) =  $77.1 \pm 3.4^\circ$ ; UV (メタノール):  $\lambda_{\text{max}} (\epsilon) = 222(47480), 231(\text{sh}), 267(24840)$ .

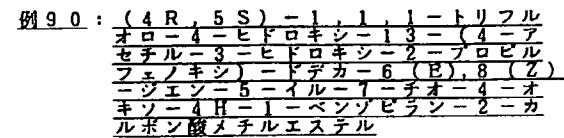
黄色油状物;  $R_f = 0.69$  (ヘキサン/酢酸エチル = 3 : 2)



対応するメチルエステル (例 8 8) から例 2 と同様に標題の化合物を製造した。

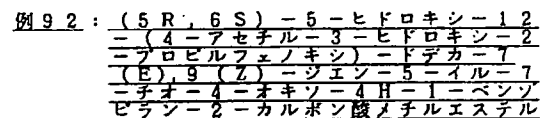
m.p. 150~152°;  $[\alpha]_D^{20}$  (メタノール, 0.265%) =  $72.5 \pm 3.8^\circ$ ; UV (メタノール):

$\lambda_{\text{max}} (\epsilon) = 221(44680), 231(\text{sh}), 266(22560), 285(20560), 330(\text{sh})$



(4R, 5R) - 4, 5 - エポキシ - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 1, 2 - (4 - アセチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - プロピルフェノキシ) - ドデカ - 6 (E), 8 (Z) - ジエンから例 1 と同様に標

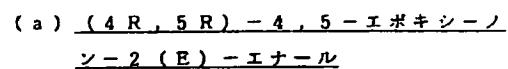
285(22120), 321(15800)



(5R, 6R) - 5, 6 - エポキシ - 1, 2 - (4 - アセチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - プロピルフェノキシ) - ドデカ - 7 (E), 9 (Z) - ジエンから例 1 と同様に標題の化合物を製造した。

淡黄色泡状物;  $R_f = 0.43$  (ヘキサン/酢酸エチル = 1 : 1);  $[\alpha]_D^{20}$  (メタノール, 0.150%) =  $22.0 \pm 6.7^\circ$ ; IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 3580, 2950, 1745, 1655, 1625, 1600  $\text{cm}^{-1}$

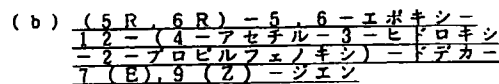
出発原料は、例えば、次のように製造される。



(2R, 3R) - 2, 3 - エポキシ - ヘプタノールから例 1 (b) と同様に標題の化合物を製造した。

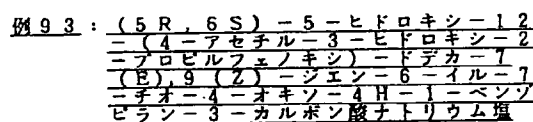
黄色油状物;  $R_f = 0.29$  (ヘキサン/酢酸エチル = 4 : 1);  $[\alpha]_D^{20}$  (クロロホルム, 0.390%)

$=21.3 \pm 2.6^\circ$ ; IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 2950, 2920, 2860, 1690, 1640, 1100, 970 cm<sup>-1</sup>



3 - (4 - アセチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - プロピルフェノキシ) - アプロビル - トリフェニルホスホニウムブロマイド (例1 (c)) および (4R, 5R) - 4, 5 - エポキシ - ノン - 2 (E) - エナールから例1 (d) と同様に標題の化合物を製造した。

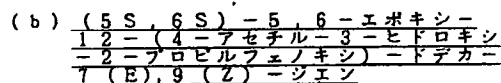
淡黄色油状物;  $[\alpha]_D^{20}$  (クロロホルム, 0.650%)  $=23.7 \pm 1.5^\circ$



対応するメチルエステル (例9.2) から例2と同様に標題の化合物を製造した。

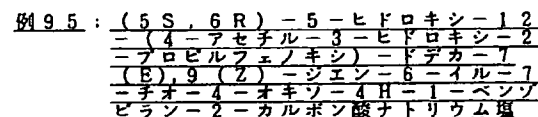
n.p. 205~207°;  $[\alpha]_D^{20}$  (メタノール, 0.278%)  $=115.1 \pm 3.6^\circ$ ;

$=5:1$ ;  $[\alpha]_D^{20}$  (クロロホルム, 0.325%)  $=23.1 \pm 3.0^\circ$



3 - (4 - アセチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - プロピルフェノキシ) - アプロビル - トリフェニルホスホニウムブロマイド (例1 (c)) と (4S, 5S) - 4, 5 - エポキシ - ノン - 2 (E) - エナールから例1 (d) と同様に標題の化合物を製造した。

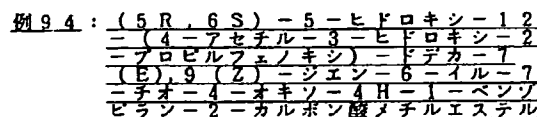
淡黄色油状物;  $[\alpha]_D^{20}$  (クロロホルム, 0.600%)  $=24.8 \pm 1.6^\circ$



対応するメチルエステル (例9.4) から例2と同様に標題の化合物を製造した。

n.p. 204~206°;  $[\alpha]_D^{20}$  (メタノール, 0.570%)  $=121.1 \pm 1.8^\circ$ ;

UV (メタノール):  $\lambda_{max}(\epsilon) = 222(50960)$ , 232(sh), 267(27400), 285(24000), 321(16400)

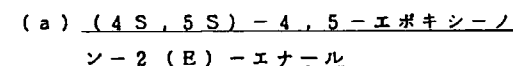


(5S, 6S) - 5, 6 - エポキシ - 1, 2 - (4 - アセチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - プロピルフェノキシ) - テトラデカ - 7 (E), 9 (Z) - ジエンから例1と同様に標題の化合物を製造した。

無色泡状物;  $[\alpha]_D^{20}$  (メタノール, 0.260%)  $=136.2 \pm 3.8^\circ$ ;

UV (メタノール):  $\lambda_{max}(\epsilon) = 221(48040)$ , 271(28320), 327(13200)

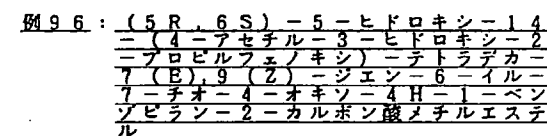
出発原料は、例えば、次のように製造される。



(2S, 3S) - 2, 3 - エポキシ - ヘプタノールから例1 (b) と同様に標題の化合物を製造した。

黄色油状物;  $R_f = 0.27$  (ヘキサン/酢酸エチル

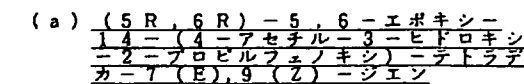
UV (メタノール):  $\lambda_{max}(\epsilon) = 222(51240)$ , 235(sh), 267(27360), 284(21400), 320(16400)  
淡黄色油状物;  $[\alpha]_D^{20}$  (クロロホルム, 0.441%)  $=20.6 \pm 2.3^\circ$



(5R, 6R) - 5, 6 - エポキシ - 1, 4 - (4 - アセチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - プロピルフェノキシ) - テトラデカ - 7 (E), 9 (Z) - ジエンから例1と同様に標題の化合物を製造した。  
淡黄色粘性油状物;  $[\alpha]_D^{20}$  (クロロホルム, 0.424%)  $=66.5 \pm 2.4^\circ$ ;

UV (クロロホルム):  $\lambda_{max}(\epsilon) = 270(28560)$ , 288(sh), 324(15240)

出発原料は、例えば、次のように製造される。



3 - (4 - アセチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - プ

ロビルフェノキシ) - ベンチルトトリフェニルホ  
スホニウムブロマイド (例 29 (a)) と (4 R,  
5 R) - 4, 5 - エポキシ - ノン - 2 (E) - エ  
ナール (例 92 (a)) から例 1 (d) と同様に  
標題の化合物を製造した。

淡黄色油状物;  $[\alpha]_D^{20}$  (クロロホルム, 0.441  
%) =  $20.6 \pm 2.3^\circ$

例 97:  $(5R, 6S) - 5 - \text{ヒドロキシ} - 14 -$   
 $(4 - \text{アセチル} - 3 - \text{ヒドロキシ} - 2 -$   
 $\text{プロビルフェノキシ}) - \text{テトラデカ} -$   
 $7 (E), 9 (Z) - \text{ジエン} - 6 - \text{イル} -$   
 $7 - \text{チオ} - 4 - \text{オキソ} - 4H - 1 - \text{ベン}$   
 $\text{ゾピラン} - 2 - \text{カルボン酸ナトリウム塩}$

対応するメチルエステル (例 96) から例 2 と  
同様に標題の化合物を製造した。

m.p.  $193 \sim 195^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{20}$  (メタノール, 0.284  
%) =  $71.1 \pm 3.5^\circ$ ; UV (メタノール):  
 $\lambda_{\text{max}} (\epsilon) = 222 (49320), 232 (\text{sh}), 267 (25520),$   
 $286 (22680), 321 (16000)$

造した。

淡黄色油状物;  $[\alpha]_D^{20}$  (クロロホルム, 0.472  
%) =  $18.8 \pm 2.1^\circ$

例 99:  $(5S, 6R) - 5 - \text{ヒドロキシ} - 14 -$   
 $(4 - \text{アセチル} - 3 - \text{ヒドロキシ} - 2 -$   
 $\text{プロビルフェノキシ}) - \text{テトラデカ} -$   
 $7 (E), 9 (Z) - \text{ジエン} - 6 - \text{イル} -$   
 $7 - \text{チオ} - 4 - \text{オキソ} - 4H - 1 - \text{ベン}$   
 $\text{ゾピラン} - 2 - \text{カルボン酸ナトリウム塩}$

対応するメチルエステル (例 98) から例 2 と  
同様に標題の化合物を製造した。

m.p.  $193 \sim 195^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{20}$  (メタノール, 0.296  
%) =  $65.9 \pm 3.4^\circ$ ;

UV (メタノール):  $\lambda_{\text{max}} (\epsilon) = 222 (49760),$   
 $232 (\text{sh}), 267 (25800), 285 (22520), 320 (16000)$

例 100:  $(5R, 6S) - 1, 1, 1 - \text{トリフル}$   
 $\text{オロ} - 5 - \text{ヒドロキシ} - 14 - (4 - \text{ア}$   
 $\text{セチル} - 3 - \text{ヒドロキシ} - 2 - \text{プロビル}$   
 $\text{フェノキシ}) - \text{テトラデカ} - 7 (E), 9$   
 $(Z) - \text{ジエン} - 6 - \text{イル} - 7 - \text{チオ}$   
 $- 4 - \text{オキソ} - 4H - 1 - \text{ベンゾピラン}$   
 $- 2 - \text{カルボン酸メチルエステル}$

(5 R, 6 R) - 5, 6 - エポキシ - 1, 1,  
1 - トリフルオロ - 14 - (4 - アセチル - 3 -  
ヒドロキシ - 2 - プロビルフェノキシ) - テトラ  
デカ - 7 (E), 9 (Z) - ジエンから例 1 と同様

例 98:  $(5S, 6R) - 5 - \text{ヒドロキシ} - 14 -$   
 $(4 - \text{アセチル} - 3 - \text{ヒドロキシ} - 2 -$   
 $\text{プロビルフェノキシ}) - \text{テトラデカ} -$   
 $7 (E), 9 (Z) - \text{ジエン} - 6 - \text{イル} -$   
 $7 - \text{チオ} - 4 - \text{オキソ} - 4H - 1 - \text{ベン}$   
 $\text{ゾピラン} - 2 - \text{カルボン酸メチルエステ}$   
ル

(5 S, 6 S) - 5, 6 - エポキシ - 14 -  
(4 - アセチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - プロビル  
フェノキシ) - テトラデカ - 7 (E), 9 (Z) -  
ジエンから例 1 と同様に標題の化合物を製造した。  
淡黄色粘性塊;  $[\alpha]_D^{20}$  (クロロホルム, 0.463  
%) =  $79.0 \pm 2.2^\circ$ ;

UV (クロロホルム):  $\lambda_{\text{max}} (\epsilon) = 270 (27120),$   
 $288 (\text{sh}), 326 (14960)$

出発原料は、例えば、次のように製造される。

(a)  $(5S, 6S) - 5, 6 - \text{エポキシ} -$   
 $14 - (4 - \text{アセチル} - 3 - \text{ヒドロキシ} -$   
 $2 - \text{プロビルフェノキシ}) - \text{テトラデ}$   
カ} - 7 (E), 9 (Z) - \text{ジエン}

3 - (4 - アセチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - プ  
ロビルフェノキシ) - ベンチルトトリフェニルホ  
スホニウムブロマイド (例 29 (a)) と (4 S,  
5 S) - 4, 5 - エポキシ - ノン - 2 (E) - エ  
ナールから例 1 (d) と同様に標題の化合物を製

に標題の化合物を製造した。

淡黄色油状物;  $R_f = 0.32$  (ヘキサン/酢酸エチ  
ル = 3 : 2)

出発原料は、例えば、次のように製造される。

(a)  $(5R, 6R) - 5, 6 - \text{エポキシ} -$   
 $1, 1, 1 - \text{トリフルオロ} - 14 - (4 -$   
 $\text{アセチル} - 3 - \text{ヒドロキシ} - 2 - \text{プロ}$   
 $\text{ビルフェノキシ}) - \text{テトラデカ} - 7 (E),$   
 $9 (Z) - \text{ジエン}$

3 - (4 - アセチル - 3 - ヒドロキシ - 2 - プ  
ロビルフェノキシ) - ベンチルトトリフェニルホ  
スホニウムブロマイド (例 29 (a)) と (4 R,  
5 R) - 4, 5 - エポキシ - 9, 9, 9 - トリフ  
ルオロ - 2 (E) - エナール (例 86 (a)) から  
例 1 (d) と同様に標題の化合物を製造した。  
黄色油状物;  $R_f = 0.72$  (ヘキサン/酢酸エチ  
ル = 3 : 2)

例 101:  $(5R, 6S) - 1, 1, 1 - \text{トリフル}$   
 $\text{オロ} - 5 - \text{ヒドロキシ} - 14 - (4 - \text{ア}$   
 $\text{セチル} - 3 - \text{ヒドロキシ} - 2 - \text{プロビル}$   
 $\text{フェノキシ}) - \text{テトラデカ} - 7 (E),$   
 $9 (Z) - \text{ジエン} - 6 - \text{イル} - 7 - \text{チオ}$   
 $- 4 - \text{オキソ} - 4H - 1 - \text{ベンゾピラン}$   
 $- 2 - \text{カルボン酸ナトリウム塩}$

対応するメチルエステル (例 100) から例 2 と

同様に標題の化合物を製造した。

UV (メタノール) :  $\lambda_{max}(\epsilon) = 222(48800)$ ,  
235(sh), 267(25920), 285(22920), 320(16000)

例 102: 例 1 ~ 77 に記載したと同様の方法で、

以下の化合物も製造することができる:

(1R, 2S) - 1 - ヒドロキシ - 1 - フェニ  
ル - 11 - (4 - アセチル - 3 - ヒドロキシ - 2  
- プロピルフェノキシ) - ウンデカ - 3 (E),  
5 (Z) - ジエン - 2 - イル - 7 - チオ - 4 - オ  
キソ - 4 H - 1 - ベンゾピラン - 2 - カルボン酸  
ナトリウム塩;

(1R, 2S) - 1 - ヒドロキシ - 1 - フェニ  
ル - 10 - (4 - アセチル - 3 - ヒドロキシ - 2  
- プロピルフェノキシ) - デカ - 3 (E), 5 (Z)  
- ジエン - 2 - イル - 7 - チオ - 4 - オキソ -  
4 H - 1 - ベンゾピラン - 2 - カルボン酸ナトリ  
ウム塩;

(1R, 2S) - 1 - ヒドロキシ - 1 - フェニ  
ル - 9 - (4 - アセチル - 3 - ヒドロキシ - 2 -  
プロピルフェノキシ) - ノナ - 3 (E), 5 (Z)

カルボン酸ナトリウム塩;

(1R, 2S) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (3 -  
フルオロフェニル) - 9' - (4 - アセチル - 3 -  
ヒドロキシ - 3 - プロピルフェノキシ) - ノナ -  
3 (E), 5 (Z) - ジエン - 2 - イル - 7 - チオ  
- 4 - オキソ - 4 H - 1 - ベンゾピラン - 2 - カ  
ルボン酸ナトリウム塩;

(1R, 2S) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (3 -  
フルオロフェニル) - 10 - (4 - アセチル - 3  
- ヒドロキシ - 2 - プロピルフェノキシ) - デカ  
- 3 (E), 5 (Z) - ジエン - 2 - イル - 7 - チ  
オ - 4 - オキソ - 4 H - 1 - ベンゾピラン - 2 -  
カルボン酸ナトリウム塩;

(1R, 2S) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (3 -  
フルオロフェニル) - 11 - (4 - アセチル - 3  
- ヒドロキシ - 2 - プロピルフェノキシ) - ウン  
デカ - 3 (E), 5 (Z) - ジエン - 2 - イル - 7  
- チオ - 4 - オキソ - 4 H - 1 - ベンゾピラン -  
2 - カルボン酸ナトリウム塩;

(1R, 2S) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (3 -

- ジエン - 2 - イル - 7 - チオ - 4 - オキソ -  
4 H - 1 - ベンゾピラン - 2 - カルボン酸ナトリ  
ウム塩;

(1R, 2S) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (3 -  
クロロフェニル) - 9 - (4 - アセチル - 3 - ヒ  
ドロキシ - 2 - プロピルフェノキシ) - ノナ - 3  
(E), 5 (Z) - ジエン - 2 - イル - 7 - チオ -  
4 - オキソ - 4 H - 1 - ベンゾピラン - 2 - カル  
ボン酸ナトリウム塩;

(1R, 2S) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (3 -  
クロロフェニル) - 11 - (4 - アセチル - 3 -  
ヒドロキシ - 2 - プロピルフェノキシ) - ウンデ  
カ - 3 (E), 5 (Z) - ジエン - 2 - イル - 7 -  
チオ - 4 - オキソ - 4 H - 1 - ベンゾピラン - 2  
- カルボン酸ナトリウム塩;

(1R, 2S) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (3 -  
フルオロフェニル) - 8 - (4 - アセチル - 3 -  
ヒドロキシ - 3 - プロピルフェノキシ) - オクタ  
- 3 (E), 5 (Z) - ジエン - 2 - イル - 7 - チ  
オ - 4 - オキソ - 4 H - 1 - ベンゾピラン - 2 -

メトキシフェニル) - 9 - (4 - アセチル - 3 -  
ヒドロキシ - 2 - プロピルフェノキシ) - ノナ -  
3 (E), 5 (Z) - ジエン - 2 - イル - 7 - チオ  
- 4 - オキソ - 4 H - 1 - ベンゾピラン - 2 - カ  
ルボン酸ナトリウム塩;

(1R, 2S) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (3 -  
メトキシフェニル) - 11 - (4 - アセチル - 3  
- ヒドロキシ - 2 - プロピルフェノキシ) - ウン  
デカ - 3 (E), 5 (Z) - ジエン - 2 - イル - 7  
- チオ - 4 - オキソ - 4 H - 1 - ベンゾピラン -  
2 - カルボン酸ナトリウム塩;

(1R, 2S) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (3 -  
カルボキシフェニル) - 8 - (4 - アセチル - 3  
- ヒドロキシ - 2 - プロピルフェノキシ) - オク  
タ - 3 (E), 5 (Z) - ジエン - 2 - イル - 7 -  
チオ - 4 - オキソ - 4 H - 1 - ベンゾピラン - 2  
- カルボン酸二ナトリウム塩;

(1R, 2S) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (3 -  
カルボキシフェニル) - 9 - (4 - アセチル - 3  
- ヒドロキシ - 2 - プロピルフェノキシ) - ノナ

-3 (E), 5 (Z) - ジエン-2 - イル-7 - チオ-4 - オキソ-4 H - 1 - ベンゾピラン-2 - カルボン酸二ナトリウム塩;

(1 R, 2 S) - 1 - ヒドロキシ-1 - (3 - カルボキシフェニル) - 10 - (4 - アセチル-3 - ヒドロキシ-2 - プロピルフェノキシ) - デカ-3 (E), 5 (Z) - ジエン-2 - イル-7 - チオ-4 - オキソ-4 H - 1 - ベンゾピラン-2 - カルボン酸二ナトリウム塩;

(1 R, 2 S) - 1 - ヒドロキシ-1 - (3 - カルボキシフェニル) - 11 - (4 - アセチル-3 - ヒドロキシ-2 - プロピルフェノキシ) - ウンデカ-3 (E), 5 (Z) - ジエン-2 - イル-7 - チオ-4 - オキソ-4 H - 1 - ベンゾピラン-2 - カルボン酸二ナトリウム塩;

(1 R, 2 S) - 1 - ヒドロキシ-1 - (3 - メトキシカルボニルフェニル) - 9 - (4 - アセチル-3 - ヒドロキシ-2 - プロピルフェノキシ) - ノナ-3 (E), 5 (Z) - ジエン-2 - イル-7 - チオ-4 - オキソ-4 H - 1 - ベンゾピラン

-2 - カルボン酸ナトリウム塩;

(1 R, 2 S) - 1 - ヒドロキシ-1 - (3 - メトキシカルボニルフェニル) - 10 - (4 - アセチル-3 - ヒドロキシ-2 - プロピルフェノキシ) - デカ-3 (E), 5 (Z) - ジエン-2 - イル-7 - チオ-4 - オキソ-4 H - 1 - ベンゾピラン-2 - カルボン酸ナトリウム塩;

(1 R, 2 S) - 1 - ヒドロキシ-1 - (3 - メトキシカルボニルフェニル) - 11 - (4 - アセチル-3 - ヒドロキシ-2 - プロピルフェノキシ) - ウンデカ-3 (E), 5 (Z) - ジエン-2 - イル-7 - チオ-4 - オキソ-4 H - 1 - ベンゾピラン-2 - カルボン酸ナトリウム塩;

(1 R, 2 S) - 1 - ヒドロキシ-1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 10 - (4 - アセチル-3 - ヒドロキシ-2 - プロピルフェノキシ) - デカ-3 (E), 5 (Z) - ジエン-2 - イル-7 - チオ-4 - オキソ-4 H - 1 - ベンゾピラン-2 - カルボン酸ナトリウム塩;

(1 R, 2 S) - 1 - ヒドロキシ-1 - (2,

4 - ジクロロフェニル) - 10 - (4 - アセチル-3 - ヒドロキシ-2 - プロピルフェノキシ) - デカ-3 (E), 5 (Z) - ジエン-2 - イル-7 - チオ-4 - オキソ-4 H - 1 - ベンゾピラン-2 - カルボン酸ナトリウム塩;

(1 R, 2 S) - 1 - ヒドロキシ-1 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 10 - (4 - アセチル-3 - ヒドロキシ-2 - プロピルフェノキシ) - デカ-3 (E), 5 (Z) - ジエン-2 - イル-7 - チオ-4 - オキソ-4 H - 1 - ベンゾピラン-2 - カルボン酸ナトリウム塩;

(1 R, 2 S) - 1 - ヒドロキシ-1 - (2, 4 - ジメトキシフェニル) - 10 - (4 - アセチル-3 - ヒドロキシ-2 - プロピルフェノキシ) - デカ-3 (E), 5 (Z) - ジエン-2 - イル-7 - チオ-4 - オキソ-4 H - 1 - ベンゾピラン-2 - カルボン酸ナトリウム塩;

(1 R, 2 S) - 1 - ヒドロキシ-1 - (2, 4 - ジメチルフェニル) - 10 - (4 - アセチル-3 - ヒドロキシ-2 - プロピルフェノキシ) -

デカ-3 (E), 5 (Z) - ジエン-2 - イル-7 - チオ-4 - オキソ-4 H - 1 - ベンゾピラン-2 - カルボン酸ナトリウム塩;

(1 R, 2 S) - 1 - ヒドロキシ-1 - (3 - ジメチルアミノフェニル) - 10 - (4 - アセチル-3 - ヒドロキシ-2 - プロピルフェノキシ) - デカ-3 (E), 5 (Z) - ジエン-2 - イル-7 - チオ-4 - オキソ-4 H - 1 - ベンゾピラン-2 - カルボン酸ナトリウム塩;

例 103: 例 1 ~ 101 に記載のものと同様の方法で、

また、以下の化合物も製造することができる:

(1 R, 2 S) - 1 - ヒドロキシ-1 - (3 - ブロモフェニル) - 8 - (4 - アセチル-3 - ヒドロキシ-2 - プロピルフェノキシ) - オクター-3 (E), 5 (Z) - ジエン-2 - イル-7 - チオ-4 - オキソ-4 H - 1 - ベンゾピラン-2 - カルボン酸ナトリウム塩;

(1 R, 2 S) - 1 - ヒドロキシ-1 - (3 - ブロモフェニル) - 9 - (4 - アセチル-3 - ヒ

ドロキシ-2-プロピルフェノキシ)-ノナ-3 (E), 5 (Z)-ジエン-2-イル-7-チオ-4-オキソ-4 H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸ナトリウム塩;

(1 R, 2 S)-1-ヒドロキシ-1-(3-ブロモフェニル)-10-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ)-デカ-3 (E), 5 (Z)-ジエン-2-イル-7-チオ-4-オキソ-4 H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸ナトリウム塩;

(1 R, 2 S)-1-ヒドロキシ-1-(3-ブロモフェニル)-11-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ)-ウンデカ-3 (E), 5 (Z)-ジエン-2-イル-7-チオ-4-オキソ-4 H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸ナトリウム塩;

(5 R, 6 S)-1, 1, 1-トリフルオロ-5-ヒドロキシ-13-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ)-トリデカ-7 (E), 9 (Z)-ジエン-6-イル-7-チ

オ-4-オキソ-4 H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸ナトリウム塩;

(5 R, 6 S)-1, 1, 1-トリフルオロ-5-ヒドロキシ-15-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ)-ペンタデカ-7 (E), 9 (Z)-ジエン-6-イル-7-チオ-4-オキソ-4 H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸ナトリウム塩;

(5 R, 6 S)-5-ヒドロキシ-13-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ)-トリデカ-7 (E), 9 (Z)-ジエン-6-イル-7-チオ-4-オキソ-4 H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸ナトリウム塩;

(5 R, 6 S)-5-ヒドロキシ-15-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ)-ペンタデカ-7 (E), 9 (Z)-ジエン-6-イル-7-チオ-4-オキソ-4 H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸ナトリウム塩;

(4 R, 5 S)-1-カルボキシ-4-ヒドロキシ-11-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-

2-プロピルフェノキシ)-ウンデカ-6 (E), 8 (Z)-ジエン-6-イル-7-チオ-4-オキソ-4 H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸二ナトリウム塩;

(4 R, 5 S)-1-カルボキシ-4-ヒドロキシ-12-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ)-ドデカ-6 (E), 8 (Z)-ジエン-5-イル-7-チオ-4-オキソ-4 H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸二ナトリウム塩;

(4 R, 5 S)-1-カルボキシ-4-ヒドロキシ-13-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ)-トリデカ-6 (E), 8 (Z)-ジエン-5-イル-7-チオ-4-オキソ-4 H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸二ナトリウム塩;

(4 R, 5 S)-1-カルボキシ-4-ヒドロキシ-14-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ)-テトラデカ-6 (E), 8 (Z)-ジエン-5-イル-7-チオ-4-オ

キソ-4 H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸二ナトリウム塩;

#### 製剤と対応する最終医薬剤例

以下で、「活性成分」の語は、本発明の式(I)で示される化合物、具体的には例1~9に記載されている化合物、例えば、(1 R, 2 S)-1-ヒドロキシ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-8-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ)-オクタ-3 (E), 5 (Z)-ジエン-2-イル-7-チオ-4-オキソ-4 H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸ナトリウム塩をいう。

#### 例A:

活性成分を0.1重量%含有し、随時薬および固形エアゾルを含有する吸入懸濁液。

組成	重量%
微粉砕活性成分	0.1
ソルビタントリオレート	0.5
抛射薬A (トリクロロトリフルオロエタン)	4.4
抛射薬B (ジクロロジフルオロメタンおよび 1,2-ジクロロテトラフルオロ エタン)	15.0 80.0

## 調製

湿気の不存在下で、一般的なホモジナイザーを使用してトリクロロトリフルオロエタン中に活性成分を懸濁し、次いでソルビタントリオレートを添加した。この懸濁液を計量バルブを備えたエアゾル容器に導入し、この容器を密封し次いで加圧下に抛射薬Bで充填した。

## 例B:

活性成分のナトリウムまたはカリウム塩の状態、活性成分の吸入に適する約2%の水性溶液。

組成	
活性成分 (KまたはNa 塩)	2000mg
エチレンジアミン四酢酸二 ナトリウム塩	10mg
塩化ベンザルコニウム	10mg
新鮮な蒸留水	100mlになる まで添加

## 調製:

約60mlの新鮮な蒸留水で活性成分を溶解し、次いで安定剤 (エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム) および防腐剤 (塩化ベンザルコニウム) を加えた。すべての成分が完全に溶解したとき、得られた溶液を100mlに調整し、次いで小さな加圧容器に導入した後、ガス漏れしないように密封した。必要に応じて、加圧下でガス状または液状で抛射薬を添加する。

## 薬理試験方法

モルモットでの気管支狭窄試験 (生体内、エアゾル):

体重 400~700g の雄のモルモットを、ウレタン 1.4 g/kg を腹腔内に投与して麻酔し、ポリエ

チレン製カニューレを頸静脈に挿入した。第二のポリエチレン製カニューレを気管に挿入した。食道に挿入されそしてステータム (Statham) 圧トランスデューサーに接続されたカニューレを介して食道における圧力を記録した。フライシュ (Fleish) 管 Na000 およびバリディン (Validyne) トランスデューサー MP45-1 に接続された気密性のプレキシガラス製チェンバーに動物を置いた。この配列を使用して次の測定を行った。

試験動物の外科処置後、肺機能が安定化するまで一定期間経過させた。次に、以下の手順に従って試験化合物を投与した。試験動物を、試験化合物 (重量/容量) の1%エアゾル溶液または蒸留水 (対照) にさらした。すべての試験化合物は、粒子サイズが1~8ミクロン、主に3ミクロンであるモナガン (Monaghan) 超音波スプレー装置を使用して、吸入投与した。

毎回新たに調製された水性溶液は、オンストリーム (on-stream) ドラッグ・バイアルを使用してスプレー装置に導入した。調製されたスプレー

ミストは、カニューレにより気管に接続されている65ml容量のガラスチェンバーを通して試験動物に投与された。この処置期間が経過したとき、第三のモナガン超音波スプレー装置を使用し類似のガラスチェンバーを通して、LTD<sub>50</sub> (0.3 μg/ml) を2分間かけて投与した。LTD<sub>50</sub>投与後3分以内にコンプライアンスの減数を読み取り、そして3匹の動物の平均値を3匹の対照動物の平均値と対比し、次の式に従ってコンプライアンスの阻害パーセンテージを算出した。

$$\text{阻害\%} = 100 - \frac{(100 - \text{製剤のコンプライアンス}) \times 100}{(100 - \text{対照のコンプライアンス})}$$

各種濃度の活性成分を試験する場合には、各濃度に対する阻害パーセンテージを記録し、縦座標上の阻害パーセンテージに対して横座標上に対数濃度をプロットする。次に、直線回帰解析によってIC<sub>50</sub>が決定される。

生体外試験におけるヒト白血球由来ホスホリパーゼA<sub>2</sub>の阻害測定

中性好性多形核ヒト白血球を、多段階分画沈降



により「軟層」から単離し、冷凍貯蔵した。ホスホリバーゼAを、2 NのNaCl中の氷冷0.36 NのH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>での均質化した細胞懸濁液から抽出し、10,000×gで沈心して得られた上澄をpH 4.5の酢酸ナトリウム緩衝液に対して透析した。

酵素活性を測定するため、CaCl<sub>2</sub> 1 ミリモルを添加した0.1 Mのトリス(tris)/HCl 緩衝液(pH 7)中、37°で1時間、酵素(タンパク、10～30 μg)と<sup>14</sup>C-オレイン酸を用いて生合成的に放射活性標識したエシエリヒア・コリー(*Escherichia coli*)のホスホリビッド(2 μm)からなる基質をインキュベーションした。ドール(Dole)試薬(イソプロパナール/ヘプタン/1N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>=40:10:1, V/V)の添加によって反応を停止させ、ホスホリバーゼAにより選択的に遊離された<sup>14</sup>C-オレイン酸を抽出した。こうして抽出された基質を、シリカゲルカラムを通す抽出物の濾過によって完全に取り除いた。溶出液中の<sup>14</sup>C-オレイン酸の決定は、放射線測定により行った。

ホスホリバーゼAに対する試験基質の阻害作用

を検出するために、インキュベーション混合物にそれぞれの試験基質を、水溶液状態で、ジメチルスルホキシド溶液(各バッチにおける最終濃度5%添加した0.025 Mのトリス/マレート緩衝液(pH 6)中、37°で5分間、酵素(タンパク、20～100 μg)と放射活性標識基質(ホスファチジル-[<sup>14</sup>C]-イノシトール)をインキュベーションした。CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 2:1(V/V)と振とうすることにより反応を停止すると、そのうち、未反応の基質は有機相に抽出されるが、反応生成物(<sup>14</sup>C-イノシトールホスフェート)は水相に残存するので、アリコートの放射線測定により測定することができる。

ホスホリバーゼCに対する試験基質の阻害作用を検出するために、水溶液状態で、ジメチルスルホキシド溶液(各バッチにおける最終濃度5%未満、V/V)として、またはエタノール溶液(各バッチにおける最終濃度2.5%未満、V/V)としてそれぞれの試験基質を前記インキュベーション混合物に添加した。試験基質の作用強度は、

IC<sub>50</sub>、すなわち、対照の活性を50%有効に阻害する濃度で表示した。IC<sub>50</sub>は、横座標上の対数濃度(μm)未満、V/V)として、またはエタノール溶液(各バッチにおける最終濃度2.5%未満、V/V)として添加した。試験基質の作用強度は、IC<sub>50</sub>すなわち、対照の活性を50%有効に阻害する濃度で表示した。IC<sub>50</sub>は、横座標上の対数濃度(μm)に対して、縦座標上に阻害パーセンテージをプロットすることによりグラフ上から決定した。

前述の試験条件下で、メパクリン(mepacrin)は、1600 μmのIC<sub>50</sub>でホスホリバーゼAを阻害する。  
生体外試験におけるヒト栓球由来ホスホリバーゼCの阻害測定

ヒト栓球を「軟層」から分画遠心により得て、その後冷凍貯蔵した。ホスホリバーゼCは、細胞懸濁液の超音波処理、次いで超遠心(150,000×g、1時間)処理により遊離し、上澄中に可溶化状態で存在する。

酵素活性を測定するため、CaCl<sub>2</sub> 0.2 ミリモル

に対して、縦座標上に阻害パーセンテージをプロットすることによりグラフ上から決定した。

前述の試験条件下で、メパクリンは、20 μmのIC<sub>50</sub>でホスホリバーゼCを阻害する。

特許出願人

チバーガイギー アクチェンゲゼルシャフト

特許出願代理人

弁理士	青	木	朗
弁理士	石	田	敬
弁理士	藤	井	幸喜
弁理士	山	口	昭之
弁理士	西	山	雅也